FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 3

# ETUDE EXPERIMENTALE de l'absorption prolongée de doses importantes d'extrait de réglisse ou de ses constituants

---

# THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

LE 16 MARS 1967

par

**Liliane VOVAN-DAVID**

Pharmacien

Diplômée de Phytopharmacie

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---

| | | |
|---|---|---|
| Examinateurs de la Thèse | MM. C. DUMAZERT, Professeur | Président |
| | A. STAHL » | |
| | J. MERCIER » | Assesseurs |
| | C. GHIGLIONE, Professeur agrégé | |

IMP. LINO-IMP « TÉL. 77.92.48

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0048

Liliane VOVAN-DAVID

Pharmacien

Diplômée de Phytopharmacie

# ETUDE EXPERIMENTALE de l'absorption prolongée de doses importantes d'extrait de réglisse ou de ses constituants

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

## Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Marseille

### PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : G. MORIN

Assesseurs : C. GREBUS, J. LAMY

Attaché Principal, Chef des Services Administratifs : P. MOUCHET.

### PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD.

### PROFESSEURS TITULAIRES DE CHAIRES

| | |
|---|---|
| Anatomie | MM. GRISOLI |
| Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale | HENRY |
| Anatomie pathologique | GASTAUT |
| Bactériologie et virologie | BRAHIC |
| Biochimie médicale | LISSITZKY |
| Botanique et Cryptogamie | PELLISSIER |
| Cardiologie Clinique et Expérimentale | JOUVE |
| Chimie | DUMAZERT |
| Chimie analytique et hydrologie | PASTOR |
| Chimie biologique | DERRIEN |
| Chimie minérale | MOURGUE |
| Clinique Chirurgicale | CARCASSONNE |
| Clinique Chirurgicale | LAMY |
| Clinique Chirurgicale | LENA |
| Clinique Chirurgicale Infantile et orthopédie | SALMON |
| Clinique de Chirurgie Thoracique | DOR |
| Clinique Dermatologique | HADIDA |
| Clinique d'Endocrinologie | VAGUE |
| Clinique Exotique | BLANC |
| Clinique Médicale | N... |
| Clinique Médicale | AUDIER |
| Clinique Médicale Thérapeutique et des Maladies du Sang | OLMER |
| Clinique des Maladies infectieuses | RAYBAUD |
| Clinique des Maladies des voies digestives et de la nutrition | MONGES H |
| Clinique Médicale infantile | BERNARD R. |
| Clinique de Neurologie | BOUDOURESQUES |
| Clinique Neuro-Chirurgicale | PAILLAS |
| Clinique Obstétricale et Gynécologie | CHOSSON |
| Clinique Ophtalmologique | JAYLE |
| Clinique Oto-Rhino-Laryngologique | APPAIX |
| Clinique Pneumo-Phtisiologique | CHARPIN |
| Clinique psychiatrique | SUTTER |
| Clinique Rhumatologique | RECORDIER |
| Clinique Stomatologique | N... |
| Clinique Urologique | DUCASSOU |

| | |
|---|---|
| Electroradiologie | MM. LEGRE |
| Histologie et Embryologie | PICARD |
| Histologie et Embryologie | STAHL |
| Hygiène et Médecine sociale | SAUTET |
| Matière Médicale | N... |
| Médecine expérimentale | DONNET |
| Médecine légale et Médecine du travail | MOSINGER |
| Parasitologie | RANQUE |
| Pathologie Chirurgicale | GRANJON |
| Pathologie Interne | MOUREN |
| Pharmacie Chimique et Toxicologie | N... |
| Pharmacie Galénique | BERNARD P. |
| Pharmacologie Pharmaceutique | N... |
| Physiologie | MORIN |
| Physiopathologie des voies respiratoires | LAVAL |
| Physique | DUBOULOZ |
| Physique Médicale | ROUX |
| Thérapeutique | PIERI |
| Zoologie et Microbiologie | GREBUS |

## PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

| | |
|---|---|
| MM. BOUGEON René | Chirurgie |
| FARNARIER | Ophtalmologie |
| HOUEL | Chirurgie thoracique et Chirurgie du cœur |
| IMBERT | Chirurgie Générale |
| JAHIER | Obstérique et Gynécologie |
| LAFFARGUE | Anatomie Pathologique |
| MERCIER Jacques | Pharmacodynamie et biologie humaine |
| ORSINI | Pédiâtrie |
| PAYAN | Anatomie Pathologique |
| SERAFINO | Chirurgie |
| TAMALET | Microbiologie |
| TISSIE | Oto-Rhino-Laryngologie |
| VIALA | Toxicologie |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

| MM. | MM. | M. |
|---|---|---|
| DESPIEDS | CRISTAU | CORRIOL |
| DESANTI | GEVAUDAN | |

## MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

| MM. | MM. | MM. |
|---|---|---|
| ARDISSON | CHEVROT | GAUTHIER |
| ARNOUX A. | CODACCIONI | GASCARD |
| BARET | COMBALBERT | GAYTE-SORBIER |
| BATTESTI | COURBIER | GIRAUD F. |
| BERNARD P.M. | CREVAT | GHIGLIONE |
| BOUYALA | DALMAS | GRIMAUD |
| BIMAR | DELMONT | GUERINEL |
| BUISSON | DOR | HUGUET |
| BUREAU | DUMON | IMBERT Paul |
| CARCASSONNE M. | FRANÇOIS | ISEMEIN |
| CLAUSTRE | FOURNIER | Mme JOUVE |
| | GARCIN | |

UNIV. LILLE

| MM. | MM. | MM |
|---|---|---|
| JULLIEN | RAYBAUD C. | SERMENT |
| KAPHAN | REYNAUD | SOULAYROL |
| LANZA Maurice | RICHAUD | SPITALIER |
| LOUCHET | RICHELME | TARANGER |
| MONGIN | ROLLAND | TATOSSIAN |
| MONTIES | SALAMON | TOGA |
| MURATORE | SARACCO | VITRY |
| NICOLI | SEITE | ZWIRN |
| PLASSE | | |

## AGREGES EN EXERCICE

| MM. | MM. | MM. |
|---|---|---|
| BERARD | GARES | RUF |
| BREMOND | GERARD | SARLES |
| BRICOT | JEAN | SIMONIN |
| CARCASSONNE Y | LACHARD | TEMINE |
| CASANOVA | MICHOTEY | TRIFAUD |
| COIGNET | MONGES André | |
| COMITI | REBOUD | |

## AGREGES LIBRES

| MM. | MM. | MM. |
|---|---|---|
| BERTHIER | DEVIN | OLLIVIER |
| BOURRET | FIGARELLA | OURGAUD |
| CHAUVIN | GAMBARELLI | PAOLI |

*A la mémoire de mon Grand-Père,*

*A ma Grand-Mère,*

*A mes Parents,*

*A mon Mari et mes Filles*
*Catherine et Isabelle*

*A toute ma Famille.*

## A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur C. Dumazert,

*Qui m'a accueillie avec la plus grande bienveillance dans son laboratoire.*

*Qu'il me soit permis de lui exprimer toute ma respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait de présider mon Jury de Thèse.*

Monsieur le Professeur A. Stahl,

*L'accueil compréhensif qui m'a été réservé dans votre Service m'a permis de réaliser une partie importante de ce travail, dans une discipline qui ne m'était pas familière.*

*Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en siégeant dans mon Jury de Thèse.*

Monsieur le Professeur J. Mercier,

*En témoignage de ma profonde gratitude pour la participation quotidienne qu'il a bien voulu apporter à l'élaboration de ce travail et pour l'honneur qu'il me fait d'être parmi les membres du Jury de cette Thèse.*

Monsieur le Professeur Agrégé C. Ghiglione,

*Je suis heureuse et flattée de vous compter au nombre de mes juges.*

*Recevez pour cet honneur que vous me faites, mes sincères remerciements.*

A Monsieur et Madame J. Grégoire,
Maîtres de Recherches au C.N.R.S.,

*Avec mes respectueux sentiments.*

A Messieurs Kreitmann,
des Etablissements Réglisse Zan,

*Vous m'avez apporté au cours de l'élaboration de ce travail votre aide constante et vos encouragements précieux.*

*Je suis très heureuse de pouvoir vous exprimer toute ma reconnaissance et tout mon dévouement.*

# INTRODUCTION

## I. — DE LA RACINE DE REGLISSE A L'ACIDE GLYCYRRHETINIQUE

La Pharmacopée française (1949) désigne sous le nom de Réglisse, les rhizômes de *Glycyrrhiza glabra L.* et *Glycyrrhiza glabra*, variété *glandulifera* (Légumineuses-Papilionacées).

La plante est un arbrisseau dont la taille peut atteindre 1,50 m. de haut et qui pousse à l'état sauvage dans les régions subtropicales. Les pays où poussent la réglisse se trouvent dans la zone méridionale d'Eurasie qui comprend l'Espagne, l'Italie (Calabre et Sicile), le Sud de la France et surtout la Grèce, la Syrie, l'Iran, l'Irak, la Russie (Volga et Mer Noire). En Extrême-Orient, le principal pays producteur est la Chine.

Les rhizômes de réglisse, communément appelés racines, grossièrement cylindriques, d'une saveur douce et agréable, sont utilisés depuis des temps immémoriaux en médecine populaire. La littérature aussi ancienne que celle de l'époque de Théophraste (300 ans avant J.-C.) rapporte que la réglisse est employée comme remède des maux d'estomac, des inflammations de la vessie ainsi que dans les pansements des blessures de guerre. La littérature médicale sanscrite du Dieu Brahma considère la réglisse comme une panacée, un cosmétique et un composant de l'élixir de vie.

Dans la thérapeutique récente, les applications médicales proprement dites de cette plante n'ont été basées pour ainsi dire, que sur ses propriétés édulcorantes et expectorantes et à ce titre, les Pharmacopées ne prescrivent son emploi que comme excipient pour la préparation des masses pilulaires, comme correcteurs de goût pour les médicaments amers et comme constituant des remèdes antitussifs : pastilles de réglisse opiacées, pâtes officinales de réglisse simple ou au goudron et au baume de tolu, etc...

Au cours de ces dernières années, des propriétés pharmacologiques très intéressantes ont été découvertes chez cette drogue d'usage extrêmement répandu et courant. Ces découvertes ont soulevé de nombreux problèmes relatifs à l'identification des substances responsables de ces diverses activités et du mode d'action de ces substances.

En effet, jusqu'en 1934, la glycyrrhizine est considérée comme le seul principe actif de la plante. C'est un glucoside dont l'hydrolyse conduit à la partie osidique : acide diglucuronique (42) et à l'aglucone : l'acide glycyrrhétinique dont la constitution chimique est désormais bien connue (Formule I). Depuis cette date, d'autres substances intéressant la thérapeutique ont été isolées parmi lesquelles nous retiendrons la liquirétine et l'isoliquirétine (Shinoda et Ueeda [56], Puri et Seshadri [52]). Nous résumons dans le tableau I les principaux constituants chimiques de la réglisse. (*)

C'est au cours de la deuxième guerre mondiale que Revers eut l'occasion de constater les excellents résultats d'une potion à base de réglisse préparée par un pharmacien d'une petite ville de Hollande sur la cicatrisation des ulcères de l'estomac et du duodénum. Revers entreprit de contrôler ces résultats sur des cas suivis radiologiquement, d'abord sur une simple pâte de réglisse aromatisée à la poudre d'anis, puis avec le glycyrrhizate d'ammonium. Cette expérience contrôlée connut un plein succès. En 1946 (53), la publication des résultats concernant la cicatrisation de 34 cas d'ulcus ventriculi radiologiquement contrôlés souleva un certain intérêt.

---

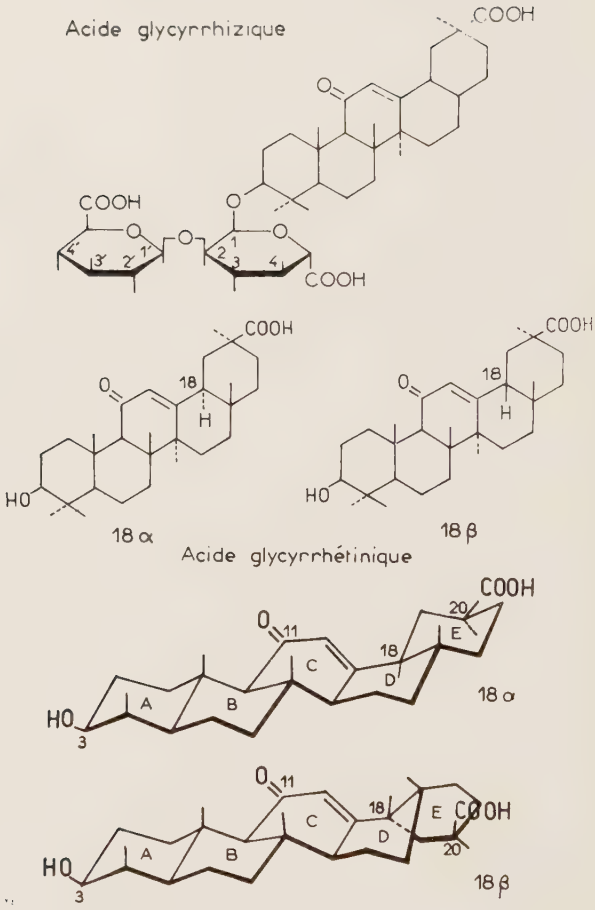
(*) On trouvera une étude détaillée des constituants de la réglisse dans le travail de L. Vovan (Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie - Marseille 1961).

TABLEAU I

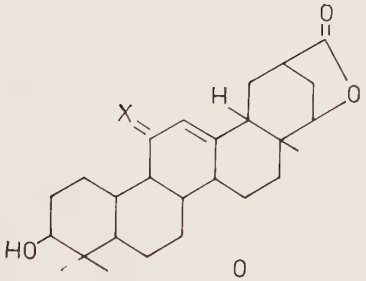
*Principaux constituants chimiques de la racine de réglisse*

| Nature de la substance | Auteurs |
|---|---|
| I. — GLUCOSIDES | |
| A. — *Groupe de l'acide glycyrrhizique :* | |
| Glycyrrhizine ammoniacale | Robiquet (1809), Vogel (1843), Gorup-Besanez (1861), Roussin (1875). |
| Acide glycyrrhizique | Tschirch et Gedeberg (1907), Bergmann (1933). |
| Glycyrrhizate monoammoniacal | Voss et coll. (1936). |
| B. — *Groupe des flavones :* | |
| Liquirétine | Shinoda et Ueeda (1934) |
| Isoliquirétine | Puri et Seschadri (1954). |
| Licuraside (trans-isoliquirétine) | Litvinenko et Kovalev (1966, 38). |
| C. — *Autres glucosides :* | |
| Saponine neutre | Kobert (1915). |
| Lapachol ($C_{20}H_{21}O_9$) | Houseman et Swift (1929). |
| Xanthoglabrol | Laboratoires Biorex (Brev. 1960). |
| II. — SUBSTANCES DIVERSES | |
| Oestrogènes | Costello et Lynn (1950). |
| Hydrates de carbone | |
| Lipides - Huiles essentielles | |
| Asparagine | |
| III. — TRITERPENOIDES | |
| Obtenus par hydrolyse des glucosides du groupe A. | |
| Acides glycyrrhétiniques ($\alpha$ et $\beta$) | Karrer (1921), Ruzicka et coll. (1936 à 1943), Kon et Ross (1942), Beaton et Spring (1956). |
| Acide liquiritique | |
| Gabrolide, déoxogabrolide et isogabrolide | Canonica, Russo et Bonati (1966, 9). |

Nous n'indiquerons que les références bibliographiques relatives aux substances découvertes très récemment. Celles concernant les autres substances ont été répertoriées par d'autres auteurs (31, 62).

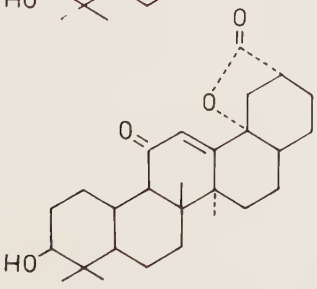

Acide glycyrrhizique
COOH
O
COOH
O
O
O
COOH
COOH
18
H
HO
18 α
COOH
18
H
HO
18 β
Acide glycyrrhétinique
COOH
20
O
11
E
18
C
D
A
B
HO
3
18 α
O
11
18
E
COOH
C
D
20
A
B
HO
3
18 β

Formule 1



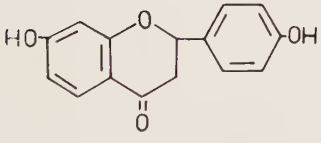

X = O gabrolide

X = $H_2$ déoxogabrolide

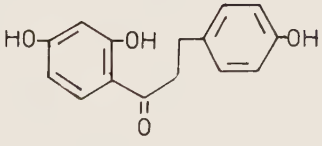



isogabrolide

(Canonica et coll.)




liquirétine




isoliquirétine

En 1948, Revers (54) publie de nouvelles observations sur le traitement des ulcères peptiques et des gastrites et signale dans certains cas, l'apparition d'œdèmes de la face et des membres. Borst et ses collaborateurs (8), après Revers, constatent, chez des malades ayant reçu des préparations de réglisse, une modification de la balance Na/K comparable à celle que provoquent les minéralo-corticoïdes. Ces auteurs entreprirent une série de recherches en vu de déterminer quelle pourrait être la cause de l'œdème. Ils conclurent que le principal effet de la réglisse est une stimulation élective des tubes rénaux provoquant une réabsorption de l'eau et du chlorure de sodium. Borst et coll. constatèrent en outre que le glycyrrhizate d'ammonium du commerce ou la glycyrrhizine pure préparée à partir du succus liquiritae présentaient les mêmes propriétés. Par contre, le filtrat obtenu après précipitation de la glycyrrhizine n'avait aucune action sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes. L'agent actif était donc bien la glycyrrhizine.

Groen, Pelser, Willebrands et Kamminga (28), en collaboration avec Borst et de Jong, obtinrent de bons résultats dans un cas de la maladie d'Addison par administration orale de glycyrrhizate d'ammonium chez un malade précédemment soumis au DOCA et ayant retrouvé son équilibre électrolytique. Ils ont noté que les rebondissements du métabolisme de l'eau et des électrolytes, qui suivent l'administration de la glycyrrhizine ou sa suppression, sont beaucoup moins brutaux qu'avec le DOCA.

Cependant, des résultats contradictoires sont obtenus chez les addisoniens. Borst, ten Holt, de Vries et Molhuysen (8) après avoir rapporté leurs observations dans trois cas de maladie d'Addison et un cas de maladie de Sheehan-Simmonds, concluent que ceux des addisoniens qui répondent favorablement à la réglisse doivent présenter encore des restes de tissu surrénal fonctionnel. Ces restes de tissu sont incapables de secréter une quantité de stéroïdes minéralo-actifs suffisante pour le maintien de la balance électrolytique du malade, mais ils en produisent encore assez pour servir de support à l'action de la glycyrrhizine. Dans certains cas, la production de minéralo-corticotropes est si faible qu'on n'enregistre pas de réponse à la réglisse seule, mais on peut obtenir une réponse lorsqu'on l'associe à l'ACTH qui provoque un accroissement de la production des corticostéroïdes dans les restes de tissu fonctionnel. Tout se passe comme si la glycyrrhizine permettait une économie de corticostéroïdes. Des observations recoupant celles de Borst et coll. furent faites sur d'autres cas de la maladie d'Addison par Pelser, Willebrands et Groen (49). Groen et collaborateurs devaient établir ultérieurement que l'acide glycyrrhétinique est susceptible d'être substitué dans le traitement des Addisoniens aux extraits de réglisse, avec des résultats sensiblement identiques (28). L'efficacité de l'acide glycyrrhétinique et de certains de ses dérivés dans le maintien de la balance des électrolytes, chez les malades atteints d'hypocorticisme a depuis lors été confirmée dans de nombreux pays.

En France ce sont les travaux de Delbarre (18), aux Etats-Unis, ceux de Eckert, Weichselbaum et Margrat (22). Au Japon, Takaza et collaborateurs (15) ont confirmé les propriétés minéralo-actives de diverses préparations renfermant de l'acide glycyrrhétinique.

## II. — ACTION DE LA GLYCYRRHIZINE ET DE L'ACIDE GLYCYRRHETINIQUE SUR LE METABOLISME DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES

C'est d'abord chez l'homme et notamment au cours des traitements effectués chez les addisoniens que ce phénomène fut étudié. L'ensemble des travaux consacrés à la recherche de l'action physiologique de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétinique chez l'homme montre que sous l'influence de ces substances, l'individu présente une rétention de l'eau et un gain de poids. On note parallèlement un accroissement de la rétention des ions Na et Cl. Seule la réduction de la rétention de potassium est controversée. La réaction des sujets au traitement de l'acide glycyrrhétinique est plus lente que la réponse aux stéroïdes hormonaux ou même à l'ACTH, les variations des balances moins brutales.

Chez l'homme ayant subi la surrénalectomie bilatérale, Elmajian, Hope et Pincus (23) ont, par contre, établi que cette réponse aux dérivés glycyrrhétiniques disparaît et n'est susceptible d'être rétablie qu'en présence d'hydrocortisone, de cortisone ou de Doca.

Ces résultats ont amené de nombreux chercheurs à étudier cette action chez les animaux intacts et surrénalectomisés. Les difficultés rencontrées dans l'appréciation des résultats chez l'homme existent également chez les animaux. Tout au plus les variations individuelles peuvent-elles être tempérées lorsqu'on travaille sur des paires d'animaux ou des groupes plus importants. Par contre, d'autres difficultés peuvent être rencontrées. Ainsi, dans les expériences de courte durée, interviendront les facteurs tels que l'heure de l'expérience, l'éclairement, l'activité que manifestent les animaux. De plus, dans certains cas, les urines recueillies peuvent être contaminées par des excréments solides. Il n'est donc pas surprenant que des résultats parfois contradictoires aient été obtenus au cours de ces recherches, suivant les techniques employées.

### A. — CHEZ LES ANIMAUX INTACTS

Card et collaborateurs (13) ont administré à des rats et à des cobayes des doses d'extrait de réglisse allant jusqu'à 3 g/kg par tubage gastrique, sans obtenir de gain de poids ou de rétention d'eau significative.

M[lle] Kraus (33) a étudié l'effet de la glycyrrhizine ammoniacale chez le rat albinos mâle sur l'excrétion de l'urine et de sodium. Chaque expérience comprenait trois périodes : une période de contrôle ; une période de cinq jours d'administration de la glycyrrhizine ; une période de quatre jours après la suppression de la drogue. L'administration de glycyrrhizine ammoniacale au rat intact a provoqué une réduction significative de l'excrétion d'urine et de Na. Toutefois la rétention de Na n'apparaît qu'après une période de latence dont la durée est inversement proportionnelle à la dose administrée. La rétention d'eau, à la différence de celle de sodium, est immédiate, quelle que soit la dose administrée. Elle a d'autre part, un effet cumulatif sous l'influence de l'administration continue d'une dose constante. L'excrétion de potassium n'a pas été suivie.

Finney, Somers et Wilkinson (25) ont expérimenté l'action de l'acide glycyrrhétinique chez le Rat et le Chat. Chez le rat, l'acide glycyrrhétinique (125 mg/kg) est injecté par voie intrapéritonéale, en suspension dans de l'eau physiologique. Ici, ces auteurs obtiennent une action immédiatement visible sur la rétention des électrolytes. Chez le chat anesthésié au chloralose, l'excrétion d'urine a été étudiée par canulation de la vessie à travers l'urèthre. Chaque animal reçoit 100 mg/kg d'acide glycyrrhétinique par voie intrapéritonéale. L'action sur la rétention d'eau est très nette, de même que l'action sur la rétention de Na. Par contre, l'action de l'excrétion de potassium est moins évidente.

Vovan (62) a étudié l'action de différents sels alcalins de l'acide glycyrrhizique chez le Lapin et chez le Chien intacts. Il a utilisé la voie intrapéritonéale à la dose de 200 mg/kg de glycyrrhizate alcalin. Il a observé que la diurèse est peu modifiée ; les diminutions de l'excrétion des chlorures et du sodium sont sensiblement du même ordre pour les sels de sodium, d'ammonium et de potassium. L'hypokaliémie est observée dans les cas du sel d'ammonium et du sel de sodium tandis que dans le cas du glycyrrhizate de potassium, la kaliémie a tendance à augmenter légèrement. Chez le chien, l'auteur a montré que l'hyperchlorémie et l'hypernatrémie sont maintenues 6 heures après l'administration par voie intrapéritonéale de 200 mg/kg de glycyrrhizate de sodium, tandis que l'hypokaliémie est largement compensée au bout de ce temps.

Plus récemment, Huc (31) a observé chez le Lapin (deux ont été traités) que l'acide glycyrrhétinique (300 mg/kg par voie sous-cutanée) n'a pas d'action sur la diurèse et sur les électrolytes.

Si l'on fait abstraction des différences mineures tenant surtout à la diversité des méthodes expérimentales employées, les résultats obtenus chez les animaux confirment pleinement les observations faites chez l'Homme en ce qui concerne l'acide glycyrrhétinique, c'est-à-dire l'existence d'une action cortico-mimétique.

### B. — CHEZ LES ANIMAUX SURRENALECTOMISES

Les premières études détaillées de la balance de Na et K chez les animaux surrénalectomisés sont dues à Hassan, Palumbo et Elmajian (29). Ces auteurs n'ont pas noté de changement significatif de l'excrétion de potassium chez les animaux traités par l'extrait de réglisse et par la glycyrrhizine ammoniacale. Avec l'acide glycyrrhétinique, ils ont constaté que la rétention d'eau et de sodium est accompagnée d'une rétention de potassium. Le rapport Na/K est très peu modifié.

Venzel et Koff (60) ont effectué des expériences avec l'acétate de l'acide glycyrrhétinique chez le rat surrénalectomisé (3 mg par animal par voie SC). Les résultats obtenus ne montrent pas de changement significatif par rapport aux témoins.

Il résulte de ces travaux que l'acide glycyrrhétinique possède une activité corticomimétique sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes et *que cette activité n'est possible qu'en présence des stéroïdes minéralo-actifs*. On peut observer en leur absence une certaine rétention de sodium mais celle-ci n'a plus le même caractère et doit intervenir par d'autres processus physiologiques.

## III. — MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DU CORTEX SURRENAL SOUS L'INFLUENCE DES EXTRAITS DE REGLISSE ET DE SES CONSTITUANTS

Les modifications histologiques du cortex surrénal survenant sous l'influence des traitements prolongés à la glycyrrhizine ont d'abord été observées par Capretti et Magnani (12) chez le Cobaye. Ces auteurs ont administré à des cobayes de 250 à 550 g, 280 mg/kg/j d'un suc de réglisse de Toscane titrant 14 % de glycyrrhizine, pendant quatre à six semaines suivant les groupes étudiés. Au bout de ce temps, les animaux étaient sacrifiés et les viscères examinés macroscopiquement et microscopiquement. Les seules modifications des organes observées intéressent les surrénales. Dans trois cas seulement, on a noté chez les animaux traités un accroissement des plissements gastriques sans hyperhémie de la muqueuse. Par contre les surrénales chez ces mêmes animaux subissent une réduction de poids moyen de 16 %. Du point de vue histologique, la structure classique et notamment la division en zones glomérulée, fasciculée et réticulée reste bien distincte. Mais la zone glomérulée apparaît toutefois réduite en importance, tandis que ses cellules sont agrandies, notamment chez les animaux ayant subi le traitement le plus long.

Les modifications provoquées par l'acide glycyrrhétinique ont fait l'objet d'une étude détaillée de Linko et Vasama (37) chez le Rat. L'acide glycyrrhétinique a été administré par tubage gastrique à la dose allant de 100 mg/kg/jour à 500 mg/kg/j. La durée de traitement a été de dix jours en moyenne.

Des changements ont été notés dans les aspects histologiques et la teneur en lipides de la zone glomérulée du cortex surrénal chez des animaux ayant reçu de l'acide glycyrrhétinique. Chez ces animaux, la limite entre la zone glomérulée et la zone fasciculée est généralement devenue plus diffuse. L'importance de ces changements histologiques semble dépendre de la quantité glycyrrhétinique administrée.

Chez les animaux néphrectomisés, l'acide glycyrrhétinique semble accélérer les manifestations d'atrophie de la zone glomérulée du cortex surrénal.

Ces observations paraissent confirmer l'hypothèse d'une intervention de l'acide glycyrrhétinique sur la sécrétion ou le blocage de l'ACTH, intervention qui expliquerait les modifications histologiques obtenues.

## IV. — ACTION SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Depuis quelques années un certain nombre de publications relatent la survenue d'hypertension à la suite d'ingestion massive et prolongée de boissons contenant de la glycyrrhizine, en général chez les éthyliques atteints de potomanie. Les cas d'hypertension observée en clinique ont, pour la plupart, une valeur expérimentale. En effet, le plus souvent l'épreuve de sevrage a été exécutée, suivie de contre-épreuve comportant la réadministration du produit incriminé. Les doses utilisées ont été très élevées, et la durée de l'expérience longue. Molhuysen (26) utilise des doses d'extrait de réglisse allant jusqu'à 45 g par jour. Chez les sujets traités, il n'a noté aucun œdème clinique, mais une augmentation de poids, une rétention de sodium et une fuite potassique et une hypertension artérielle et veineuse. Il a obtenu des réponses comparables en utilisant de la glycyrrhizine purifiée. Par contre le suc de réglisse déglycyrrhiziné s'est montré complètement inactif.

En 1960, Lafon et collaborateurs (36) ont rapporté au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Lille l'observation chez dix-sept alcooliques internés, de paralysie des extrémités avec hypokaliémie ou d'hypertension artérielle, provoquée par l'ingestion excessive et prolongée de glycyrrhizine constituant la boisson.

Les malades sont des alcooliques chroniques observés en hôpital psychiatrique et sevrés d'alcool depuis plusieurs mois.

Une autre observation de paralysie avec hypokaliémie et hypertension artérielle a été citée par Giroire et collaborateurs (27). Il s'agit d'un malade qui absorbe régulièrement chaque jour quatre à cinq litres de "coco", boisson préparée à partir d'une poudre contenant environ 16 % de glycyrrhizate de sodium.

En 1963, Minvielle et collaborateurs (45) ont rapporté le cas de vingt-cinq malades du service de l'hôpital psychiatrique de Montpellier présentant l'hypertension artérielle. Tous ces sujets sont des éthyliques chroniques et potomanes et boivent en quantité importante de la tisane édulcorée à la réglisse, contenant 1 g par litre de glycyrrhizate d'ammonium.

En 1964, l'aventure d'un ancien éthylique et potomane consommant une boisson contenant de la glycyrrhizine (jusqu'à 7 g de glycyrrhizine par jour) et hospitalisé pour paralysie et hypokaliémie a été relatée par Aron et collaborateurs (2).

Telles sont les principales observations faites par les cliniciens concernant l'action hypertensive de la glycyrrhizine. Il ressort de leur examen deux notions principales :

1° Les malades présentant l'hypertension artérielle avec hypokaliémie sont tous des éthyliques ou anciens éthyliques atteints de potomanie ;

2° Ces malades absorbent des quantités importantes (jusqu'à 7 g par jour) de glycyrrhizine (*) et ce, pendant une très longue période.

Si la bibliographie concernant le pouvoir hypertenseur de la glycyrrhizine est riche en observations cliniques, on ne retrouve qu'un nombre restreint d'expériences sur les animaux de laboratoire. Les résultats obtenus par divers auteurs sont contradictoires.

Dans l'étude de la survie sans agression après surrénalectomisé chez le rat, Girerd et collaborateurs (26) ont observé que les groupes d'animaux traités avec la glycyrrhizine ou l'extrait de réglisse ne présentent pas de différences significatives en ce qui concerne la pression artérielle, avec les témoins, alors que les groupes traités au DOCA présentaient en fin d'expérience une hypertension considérable.

---

(*) Dans la plupart de ces publications, les auteurs utilisent le terme "Extrait de réglisse" pour désigner les boissons comme "coco" ou "antésité". Il s'agit de boissons contenant entre 14 et 16% de glycyrrhizine.

Ces mêmes auteurs ont constaté par contre, que l'administration chronique prolongée de doses élevées de glycyrrhizine ammoniacale au rat causait une élévation de la pression sanguine résultant de la rétention d'eau et de sodium.

En 1951, Vincent (61) dans son étude pharmacologique de la réglisse, obtient une hypotension artérielle en injectant par voie intraveineuse, à un chien chloralosé, une décoction de cette drogue.

Vovan (1961, 62) étudie également cette action sur le chien et obtient un résultat semblable avec la glycyrrhizine ammoniacale. La glycyrrhizine est injectée à doses croissantes : A 20 mg/kg, le chiffre tensionnel ne varie pas ; dès 30 mg/kg jusqu'à 200 mg/kg la tension baisse. En fin d'expérience le chien a reçu 400 mg/kg et sa pression artérielle a diminuée de 34,5 %.

M^lle^ Barbe (1963, 4) essaie de reproduire chez l'animal, l'hypertension observée fortuitement chez l'Homme. L'auteur utilise les glycyrrhizates d'ammonium et de potassium, l'acide glycyrrhétinique et l'extrait de réglisse déglycyrrhiziné à des doses très fortes (allant jusqu'à 800 mg/kg/jour). La durée de l'expérimentation a été de 180 jours, les périodes de traitement de 50 jours. Elle conclut que quelle que soit la voie d'apport, la pression sanguine augmente de l'ordre de 27 % par rapport à la valeur initiale. Cette élévation de la pression n'est pas observée avec l'extrait de réglisse déglycyrrhiziné. L'acide glycyrrhétinique administré à la dose de 300 mg/kg/jour pendant 10 jours provoque une augmentation rapide de la pression artérielle (le pic le plus élevé est obtenu au bout de cinq jours de traitement). Dans tous les cas, cette hypertension est réversible. Evoquant le mécanisme du déclenchement de cette activité hypertensive de l'acide glycyrrhétinique, l'auteur pense que l'augmentation de la masse sanguine par rétention vasculaire d'eau paraît la cause probable de cette action. En outre « seules les conditions pathologiques ou « expérimentales ont permis de mettre en évidence l'action « hypertensive et que, dans tous les cas, ce sont de très fortes « doses, administrées quotidiennement pendant plusieurs jours, « qui ont été efficaces. Il est probable, que, hormis le cas impré- « visible d'une sensibilité particulière, l'ingestion raisonnable, « parce que modérée, de réglisse incorporée dans diverses prépa- « rations comestibles, ne peut déclencher de telles hypertensions « qui restent, pour l'instant, une curiosité offerte à l'attention des « chercheurs. » (loc. cit.)

Plus récemment, Huc (1965, 31) constate chez le Rat, que l'administration par voie sous-cutanée de l'acide glycyrrhétinique provoque une hypertension artérielle notable et que cette action s'accompagne de désordres électrolytiques portant notamment sur les ions sodium et potassium. L'auteur insiste sur le fait qu'il faut un apport ionique suffisant pour observer une hypertension. Par contre, la réaction est négative chez le lapin.

Si l'activité hypertensive de l'acide glycyrrhétinique semble évidente chez le Rat pour Mlle Barbe et pour Huc, d'autres auteurs tels que Finney, Somers et Wilkinson (25) n'ont constaté aucune modification de la pression sanguine ou du rythme cardiaque chez le chat anesthésié au chloralose et ayant reçu 125 mg/kg d'acide glycyrrhétinique par voie intra-péritonéale. Toujours chez le Chat, Muresan et collaborateurs (47) ont trouvé, par contre, pour les doses de glycyrrhizine ammoniacale variant entre 8,8 et 17,6 mg/kg i.v. une baisse de tension artérielle directement proportionnelle à la dose indiquée. Seules les doses inférieures à 4,4 mg/kg ne provoquent pas de modifications. Ces renseignements sont en parfait accord avec les conclusions de Vincent et avec celles de Vovan chez le Chien.

## V. — TOXICITE

Il paraît évidemment superflu de faire une étude toxicologique de l'extrait de réglisse ou de ses constituants alors que des quantités considérables de réglisse (plusieurs centaines de tonnes d'extrait de réglisse) sont consommées chaque année dans le monde entier.

Chez l'Homme, on ne peut évoquer, comme l'ont fait les cliniciens, que des incidents faits d'hypertension et d'hypokaliémie chez les sujets présentant des conditions pathologiques particulières (éthyliques potomanes).

Chez la Souris, la toxicité aiguë est sensiblement la même par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse. Par voie sous-cutanée, la $DL_0$ est de 3,1 g et la $DL_{100}$ de 3,6 par kg. La mort survient par arrêt de la respiration. Notons la faible marge entre la $DL_0$ et la $DL_{100}$.

Muresan et collaborateurs (47) ont étudié la toxicité chronique per os du glycyrrhizate d'ammonium chez le Chien et le Rat et par voie veineuse chez le Chien. Chez le rat, une dose de 2,7 g/kg par jour pendant dix jours, est parfaitement tolérée. Par contre une dose de 5,4 g/kg par jour provoque une mortalité de 75 %.

Chez le Chien, 0,63 g/kg/jour pendant quinze jours ne provoque pas de changements appréciables ; on ne note pas de perte ni de gain de poids, pas d'anomalies dans les urines ou de la composition sanguine. Par voie intraveineuse, à raison de 83 mg/kg, on observe des phénomènes d'intolérance (adynamie, vomissements, défécations), mais ils sont de caractère passager et disparaissent au bout de quinze jours.

Par voie intrapéritonéale, la $DL_{50}$ chez la Souris du glycyrrhizate de potassium pur est de 1,47 g/kg (Vovan, 62).

Finney, Somers et Wilkinson (25) ont étudié la toxicité de l'acide glycyrrhétinique. La toxicité aiguë a été étudiée chez la souris mâle et femelle de 18 à 22 g. Per os ou par voie sous-cutanée, aucune mort n'a été constatée, même pour des doses aussi élevées que 610 mg/kg. La voie intraveineuse n'a pu être utilisée étant donné le caractère insoluble de l'acide glycyrrhétinique. Par voie intra-péritonéale, la $DL_{50}$ est de 308 mg/kg et la marge d'erreur comprise entre 279 et 340 mg/kg.

L'ensemble de ces résultats montre la parfaite inocuité de l'extrait de réglisse et le caractère très peu toxique de ses constituants principaux puisque même l'acide glycyrrhétinique auquel on attribue la responsabilité des désordres électrolytiques et de l'hypertension artérielle ne tue aucune souris pour des doses aussi élevées que 610 mg/kg per os ou par voie sous-cutanée.

## VI. — INTERFERENCES AVEC LE METABOLISME DES STEROIDES

Plusieurs des observations cliniques et expérimentales suggèrent une intervention de l'acide glycyrrhétinique et de ses dérivés dans le métabolisme des stéroïdes. C'est ainsi, que Borst et collaborateurs (8) ont constaté le rôle synergique que joue l'extrait de réglisse vis-à-vis de la cortisone ou de la désoxycorticostérone dans le traitement des addisoniens. Dudley Hard et Léonard (19) ont constaté dans un cas d'arthrite rhumatoïde, une potentialisation de l'action de la cortisone par l'acide glycyrrhétinique. Louis et Conn (41) ont observé chez l'homme une réduction des 17-cétostéroïdes urinaires au cours du traitement avec les extraits de réglisse ou le glycyrrhizate. Cette observation a été confirmée chez le cobaye par Capretti et Magnani (12). Nishiyama (48) constate, sous l'influence de la glycyrrhizine ammoniacale, un accroissement de l'élimination de prégnandiol chez le Lapin. Costello et Lynn (16) ont obtenu des effets d'interférence des extraits de réglisse avec les stéroïdes oestrogènes.

C'est Bayliss (43) qui suggère le premier que l'activité des dérivés glycyrrhétiniques pourrait être due à une compétition de ces corps avec les stéroïdes, dans leur combinaison avec l'enzyme qui provoque la métabolisation des cortico-stéroïdes. Plusieurs travaux de date récente étudient en détails certaines de ces interférences.

Le premier en date est dû à Kumagaï, Yano et Otomo (35). Chez le Chien, après injection par voie intraveineuse d'hydrocortisone (10 mg), le taux des 17-hydroxy-stéroïdes (17-OH) s'élève fortement puis retrouve sa valeur normale une heure après injection. Après prétraitement à la glycyrrhizine ou à l'acide glycyrrhétinique (100 mg ou 50 mg par voie I.M) une heure avant hydro-

cortisone, le niveau élevé des 17-OH dure beaucoup plus longtemps, la glycyrrhizine ayant à cet égard une action nettement plus marquée que l'acide glycyrrhétinique.

Chez l'Homme normal, l'injection I.M. de 80 mg de glycyrrhizine deux fois par jour, provoque une diminution marquée des 17-OH conjugués et un accroissement également net des 17-OH libres, avec une diminution des corticostéroïdes totaux. L'administration d'ACTH (20 U) provoque, on le sait, une excrétion accrue des 17-OH libres et conjugués. L'effet de la glycyrrhizine sur les 17-OH diffère donc nettement des effets de l'ACTH ou de la cortisone. Le tableau n'est pas celui d'une stimulation du système hypophyso-surrénalien mais celui d'une inhibition de l'inaction par glucuroconjugaison des 17-OH.

Atherden (3) a établi l'existence d'interférences de l'acide glycyrrhétinique avec le métabolisme de la désoxycorticostérone d'une part et de la progestérone d'autre part. Dès la concentration de 0,0005 M, l'acide glycyrrhétinique inhibe presque totalement le métabolisme de la progestérone par les homogénéisats de foie de rat lorsqu'on ne les additionne pas de nicotinamide-adénine dinucléotide sous sa forme réduite (NADH). Après addition de ce nucléotide, il faut une concentration plus élevée pour provoquer l'inhibition. L'action inhibitrice sur le métabolisme de la désoxycorticostérone est sensiblement la même. Atherden a également constaté que d'autres substances présentant une fonction *cétone α-β-insaturée,* telles que la méthyl-vinyl-cétone et la P.benzoquinone, sont susceptibles d'inhiber aussi la métabolisation de la progestérone dans les mêmes conditions alors que les cétones non conjuguées n'ont qu'une action négligeable. Il en conclut que la fonction cétone conjuguée de l'acide glycyrrhétinique joue un rôle essentiel dans les propriétés corticomimétiques de ce corps.

On doit à M^lle^ Kraus (34) une étude détaillée et précise des interférences de l'acide glycyrrhétinique et de ses dérivés dans la métabolisation de l'oestrone. L'auteur montre que l'acide glycyrrhétinique est un puissant antagoniste des oestrogènes et que cette substance seule, n'a pas d'effet sur l'utérus de la ratte immature, en l'absence d'oestrogènes. Cet antagonisme porte électivement sur l'action vis-à-vis de l'utérus, ne dépend ni des gonades, ni des surrénales, et semble dépendre de l'hypophyse.

A l'opposé de ce qui a lieu avec les corticostéroïdes et les hormones oestrogènes, l'acide glycyrrhétinique n'interfère pas avec les hormones androgènes. M^lle^ Kraus (34) a démontré expérimentalement cette absence d'interférence. Des rats mâles impubères ont reçu des injections de propionate de testostérone (1,20 mg) et d'acide glycyrrhétinique (6 mg), ou les deux substances simultanément. Après sacrifice des animaux, on pèse immédiatement les testicules et les vésicules séminales. L'acide glycyrrhétinique n'a provoqué aucune diminution de la réponse des vésicules séminales à la testostérone.

Ces données montrent que *l'acide glycyrrhétinique n'a pas d'action hormonale vraie*. Son action corticomimétique semble résulter d'une interférence avec les stéroïdes hormonaux par conjugaison avec les enzymes qui provoquent normalement leur métabolisation.

## VII. — ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE DE L'ACIDE GLYCYRRHETINIQUE

En 1954, Dudley Hart et Léonard (19) essaient l'action de l'extrait de réglisse chez onze malades atteints d'arthrite rhumatoïde. Dans l'ensemble, les résultats sont décevants. Dans un cas, on a constaté une nette potentialisation de la cortisone et le traitement combiné donne d'excellents résultats. Adamson et Tillmann (155, 1) attirent l'attention sur l'intérêt qu'il y aurait à substituer l'acide glycyrrhétinique à l'hydrocortisone dans les dermatoses banales. Les résultats des essais paraissent inconstants, suivant le mode de préparation des produits utilisés. Sensiblement au même moment, Capretti, Piragnoli et Telo (11) attirent l'attention sur le même sujet. Il faut noter que l'acide glycyrrhétinique ne saurait avoir les mêmes propriétés que l'hydrocortisone ou ses dérivés. Ceci n'empêche pas qu'il puisse avoir des indications qui lui sont propres, l'absence de propriétés hormonales vraies pouvant être, au contraire, un avantage dans certains cas pathologiques. Il semble démontré que dans l'eczéma, les résultats sont bons dans plus de 75 % des cas ; ils sont d'autant plus heureux et rapides que l'allergène nocif a pu être décelé et suppimé. Dans l'eczéma constitutionnel, les effets sont peu probants.

En dehors de l'eczéma, l'acide glycyrrhétinique en application locale est un excellent traitement symptomatique du prurit. Associé aux anti-infectieux, son action est particulièrement nette sur les prurits ano-génitaux.

Chakravorti (15) signale l'excellent effet des suppositoires à base d'acide glycyrrhétinique dans les affections ano-rectales. Selon Duhamel (20), les suppositoires d'acide glycyrrhétinique sont bien tolérés. Sur les poussées hémorroïdaires, l'effet anti-inflammatoire de l'acide glycyrrhétinique est très net, amenant une disparition complète des troubles dans plus de la moitié des cas, une atténuation notable dans la plupart des autres cas. Dans les rectites, le traitement apporte un soulagement fonctionnel notable.

Enfin, l'intérêt de l'acide glycyrrhétinique et de ses dérivés en ophtalmologie est souligné par Chakravorti (15) qui les a surtout expérimentés dans les conjonctivites.

## ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

Plusieurs travaux sont effectués sur les animaux de laboratoire pour tenter de démontrer l'action anti-inflammatoire de l'acide glycyrrhétinique. Les autres utilisent l'ensemble des tests suivants :

— Inflammation de la peau provoquée par l'acétone et le "Teepol" ;
— Test des pellets de coton ;
— Test de l'œdème au formaldéhyde de la patte de rat ;
— Test d'inhibition de la réaction tuberculinique ;
— Test de la poche de granulome ;

1) *Inflammation de la peau.* — Ce test est utilisé par Colin-Jones et Somers (17). En appliquant sur la peau rasée de jeunes lapins, de l'acétone et du teepol, on provoque des inflammations qui sont vite guéries par des onctions d'acide glycyrrhétinique ou d'hydrocortisone.

2) *Test de pellets de coton.* — Ce test décrit par Meier, Schuler et Desaulles (44) est devenu l'un des tests les plus classiques d'activités anti-inflammatoires. De nombreux auteurs ont expérimenté l'action de l'acide glycyrrhétinique et de ces dérivés vis-à-vis de ce test. Nous citerons notamment les travaux de Somers (57), d'Arcy et Kellett (16), Logeman, Lauria et Toselini (39), Finney et Somers (24), Phillips et Somers (51), Ruiz Gijon et Rodriguez Murcia (55). Les résultats obtenus par ces divers auteurs sont comparables. L'acide glycyrrhétinique et des dérivés diminuent la formation des tissus granuleux provoqués par l'implantation sous-cutanée de pellets de coton chez le Rat. Cette diminution est proportionnelle à la quantité de produit administré. Ruiz Gijon et Rodriguez Murcia estiment, dans ce test, l'activité quantitative de l'acide glycyrrhétinique égale au 1/13e de celle de la cortisone.

3) *Test de l'œdème au formaldéhyde de la patte de rat.* — En injectant une solution de formaldéhyde dans l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne de la patte postérieure du rat, on provoque un œdème dont le volume est inversement proportionnel à l'efficacité de l'agent anti-inflammatoire ; ce dernier étant administré pendant une période de six jours avant l'injection de formaldéhyde.

Par ce test, Finney et Somers (24) constatent que des doses croissantes d'acide glycyrrhétinique provoquent une réduction de plus en plus importante de l'enflure. Ruiz Gijon et Rodriguez Murcia (55) étudient comparativement l'action de la cortisone et de l'acide glycyrrhétinique avec cette même méthode. Ils constatent que si la cortisone se montre 10 à 15 fois plus active, quantitativement, que l'acide glycyrrhétinique après trois jours seule-

ment d'administration de la drogue, résultat qui recoupe sensiblement celui obtenu avec le test des pellets de coton, cette efficacité relative décroît avec l'allongement du traitement.

4) *Test d'inhibition de la réaction tuberculinique.* — Finney et Somers (24) montrent que les doses de 5 mg/kg d'acide glycyrrhétinique agissent vis-à-vis de ce test comme 4 mg/kg de cortisone.

5) *Test de la poche de granulome.* — Ce test est utilisé par Phillips et Somers (51), Finney et Somers (24) et par Ruiz Gijon et Rodriguez Murcia (55). Chez les rats témoins, l'huile de coton provoque une très forte inflammation ; les parois de la poche sont épaisses, les vaisseaux engorgés ; la poche contient un liquide de couleur brune et les tissus sous-jacents montrent des altérations nécrotiques avec formation de pus. Les animaux traités à l'hydrocortisone ou à l'acide glycyrrhétinique présentent un tableau différent. La paroi de la poche reste mince. On y constate une certaine inflammation mais les vaisseaux sanguins ont des lumières libres d'hématies. Il n'y a pas d'exsudat dans la poche et jamais de nécroses dans les tissus sous-jacents.

6) *Test vis-à-vis des réactions œdémateuses inflammatoires provoqués par la sérotonine, l'ovalbumine et le kaolin.* — Ce test est utilisé par Mercier et collaborateurs (43) pour étudier l'activité anti-inflammatoire d'une série d'agents non stéroïdiques. La réaction inflammatoire est consécutive à l'injection dans le faisceau musculaire constitué par les fléchisseurs métatarsiens de la patte postérieure du rat, de sérotonine, d'ovalbumine et de kaolin. L'agent anti-inflammatoire est administré par voie buccale trente minutes avant ces substances inflammatoires. On apprécie l'œdème d'une manière quantitative en mesurant le diamètre antéro-postérieur de l'articulation tibio-tarsienne avec un comparateur à vernier. Ces auteurs ont utilisé l'acide β glycyrrhétinique, l'acide iso-glycyrrhétinique, l'acide nicotinyl-glycyrrhétinique et le glycyrrhétinate de lysine (*). Ces auteurs ont classé, en ce qui concerne les trois tests inflammatoires utilisés, en tenant compte des pourcentages maximums de diminution obtenus en fonction des doses, dans l'ordre d'efficacité :

*Sérotonine :* acide iso-glycyrrhétinique — acide nicotinyl-glycyrrhétinique — glycyrrhétinate de lysine — acide β glycyrrhétinique.

*Ovalbumine :* iso-glycyrrhétinique — glycyrrhétinate de lysine — acide nicotinyl-glycyrrhétinique — acide β glycyrrhétinique.

*Kaolin :* glycyrrhétinate de lysine — acide iso-glycyrrhétinique — acide β glycyrrhétinique — acide nicotinyl-glycyrrhétinique.

---

(*) Nous aurons l'occasion de revenir sur leur constitution chimique.

## VIII. — ACTION BACTERIOSTATIQUE DE L'ACIDE GLYCYRRHETINIQUE

Benigni et Franco (6) ont étudié l'action bactériostatique de l'acide glycyrrhétinique et de plusieurs de ses dérivés vis-à-vis des cultures sur milieu liquide et sur agar-agar de nombreux germes. L'acide β glycyrrhétinique s'est montré actif vis-à-vis de Staphylococcus aureus, Corynebacterium diphteriae, Bacillus anthracis, Pseudomonas æruginosus et Bacille paratuberculeux. Son sel de potassium est un peu moins actif tandis que l'acide α-glycyrrhétinique, le glycyrrhizate monoammoniacal et l'acide glycyrrhizique sont complètement inactifs.

Ces auteurs pensent que l'activité bactériostatique de l'acide glycyrrhétinique et de ses dérivés est conditionnée par leur configuration spatiale, d'une part, et par la présence des groupements hydroxyle et carboxyle libres, d'autre part.

## IX. — ACTION ANTITUMORALE

Logeman et collaborateurs (40) ont observé une action antitumorale vis-à-vis du développement du myélome transplantable d'Oberling-Guérin chez le rat, de nombreux dérivés glycyrrhétiniques : les acides 18 α et 18 β glycyrrhétiniques, les dérivés 3-oxo-glycyrrhétiniques correspondants. Le dérivé 18-α semble quantitativement plus actif que le 18-β.

## X. — PROPRIETES ANTITOXIQUES

Velluz (59) a constaté que si l'on additionne une toxine tétanique mortelle pour le cobaye à 1/800 de ml, de 5 p. 1000 de glycyrrhizine ammoniacale, après quatre jours de contact à 38-39°C, il est possible d'injecter 1 ml du mélange au cobaye sans observer d'effet pathogène. Le glycyrrhizate de potassium chimiquement pur à la dose de 5 mg inhibe également la toxicité de 800 doses mortelles de toxine tétanique.

Iijima (32) a montré que l'acide glycyrrhétinique peut protéger la souris contre l'intoxication aiguë provoquée par le phénol ou la tyramine.

## XI. — ABSORPTION ET ELIMINATION

Ces nombreuses observations cliniques et physiologiques concernant l'activité de l'acide glycyrrhétinique et ses dérivés après administration *per os,* montrent qu'ils sont susceptibles d'être absorbés par la muqueuse intestinale.

Cependant, une importante fraction se retrouve dans les fécès (Capretti et Magnani, 12). Après injection intrapéritonéale chez le rat, Finney, Somers et Wilkinson constatent l'apparition très rapide d'acide glycyrrhétinique dans le sérum sanguin.

C'est à Carlat et collaborateurs (14) que l'on doit les travaux les plus précis sur l'absorption et l'excrétion urinaire de l'acide glycyrrhétinique et du glycyrrhizate ammoniacal. Les substances utilisées sont marquées au tritium. La presque totalité de la radioactivité se retrouve dans les fécès dans les quarante-huit heures suivant l'ingestion des produits marqués. Ces auteurs montrent en outre, chez les sujets humains normaux que l'excrétion par voie biliaire est faible. La principale conclusion que Carlat et ses collaborateurs ont dégagé de leur travaux, c'est que les quantités d'acide glycyrrhétinique effectivement présentes dans la circulation sanguine sont environ cent fois plus faibles que les doses administrées.

Enfin, en ce qui concerne la bioconversion de l'acide glycyrrhétinique, Calvert (10) pense que les produits d'excrétion de cette substance sont des glucuronides.

*
* *

En résumé, l'étude bibliographique relative aux propriétés physiologiques et pharmacologiques de l'extrait de réglisse et de ses constituants principaux : l'acide glycyrrhizique et l'acide glycyrrhétinique, ce dernier issu de l'hydrolyse du précédent, montre que :

— l'acide glycyrrhétinique et à degré moindre, l'acide glycyrrhizique et la glycyrrhizine sont minéralo-actifs. Leur action se traduit par une rétention chlorurée et sodique, une fuite potassique moins constante et elle n'est possible qu'en présence d'hormones minéralocorticoïdes ;

— L'acide glycyrrhétinique n'a pas d'action hormonale vraie. Son action cortino-mimétique semble résulter d'une interférence avec les stéroïdes hormonaux par conjugaison avec les enzymes qui provoquent normalement la métabolisation de ces hormones, d'où une économie de celles-ci et une potentialisation de leur action ;

— l'acide glycyrrhétinique possède une action anti-inflammatoire marquée, mise en évidence par les expérimentations cliniques et pharmacologiques ;

— L'acide glycyrrhétinique possède une action bactériostatique vis-à-vis de certaines souches bactériennes et cette action est liée à la structure de la molécule ainsi qu'à la présence des groupe-

ments —OH et —COOH libres ; il possède également une action antitumorale conditionnée par la présence d'un groupement cétone α-β-insaturée ;

En ce qui concerne l'action sur la pression artérielle, les travaux sont nombreux et les résultats obtenus sont souvent contradictoires. Certes, les publications médicales relatant la survenue de l'hypertension artérielle avec fuite potassique et paralysie chez certains malades se sont succédé ces dernières années. Cependant, il faut noter que dans toutes ces observations, deux facteurs sont toujours présents : 1) il s'agit des éthyliques ou anciens éthyliques atteints de potomanie ; 2) ces malades absorbent pendant très longtemps (des mois, voire des années) des quantités massives de glycyrrhizine (sous forme de boissons diverses).

Cette dernière notion a été confirmée par l'expérience. En effet, il faut utiliser des doses extrêmement élevées, donc toxiques, de glycyrrhizine ou d'acide glycyrrhétinique chez les animaux de laboratoire, pour arriver à obtenir cette action hypertensive. Nous avons vu que la plus grande partie de produit ingéré se retrouve dans les fécès et qu'une quantité très petite traverse la barrière intestinale. Ceci explique également les résultats contradictoires obtenus par les auteurs, leurs conditions expérimentales n'étant pas les mêmes.

# OBJET DU TRAVAIL

Il nous a paru intéressant de rechercher si l'administration expérimentale, pendant une période assez prolongée, d'extrait de réglisse ou de certains de ses constituants (glycyrrhizine, acide glycyrrhétinique), à doses importantes, mais non excessives, était capable de provoquer des troubles de l'équilibre hydrique et électrolytique, des perturbations dans le fonctionnement du système nerveux et de l'appareil cardiovasculaire et des lésions tissulaires.

Les substances étudiées sont : l'extrait total de réglisse, l'extrait déglycyrrhizinę, la glycyrrhizine commerciale, l'acide glycyrrhétinique et quelques-uns de ses dérivés. Leur nature et leur constitution chimique seront décrites dans le premier chapitre.

Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude de l'influence exercée par ces produits sur le système cardiovasculaire et sur la structure histologique des principaux organes, en particulier des surrénales, chez le Rat.

L'effet de l'administration de ces substances sur l'équilibre hydro-ionique chez le Lapin sera étudié dans le troisième chapitre, tandis que dans le quatrième chapitre, nous rapporterons le comportement nerveux et cardiovasculaire de cet animal après le traitement.

Dans le dernier chapitre, nous essaierons de trouver un mécanisme de l'activité minéralotrope de l'acide glycyrrhétinique en utilisant quelques-uns de ses dérivés dans lesquels un des groupements fonctionnels de cette substance se trouve bloqué.

Enfin dans une tentative d'interprétation générale des résultats auxquels nos expériences nous ont conduite, nous ferons un bilan et nous tirerons les conclusions qui en découlent.

# RECHERCHES PERSONNELLES

## CHAPITRE PREMIER

## NATURE ET COMPOSITION DES SUBSTANCES ETUDIEES (*)

I. — EXTRAIT DE REGLISSE ET DERIVES. — La teneur en acide glycyrrhizique des extraits de réglisse et de la glycyrrhizine commerciale est déterminée par la méthode de Houseman (30). Celle-ci consiste à extraire l'acide glycyrrhizique par l'alcool à 75°. La liqueur alcoolique évaporée à sec est reprise par l'eau distillée. On précipite l'acide glycyrrhizique par l'acide sulfurique ; on lave le précipité, le sèche et le pèse. Cette méthode n'est pas spécifique, comme l'a montré une étude comparée des techniques analytiques effectuée par Dumazert et Vovan (21) ; elle a l'avantage d'être simple et fidèle.

Nous rapportons dans le tableau II les résultats obtenus par cette détermination. Sur le schéma n° 1 nous représentons la filiation entre ces diverses substances, tandis que dans le tableau III, sont consignées les teneurs en glycyrrhizine des différents produits de consommation courante contenant de la réglisse.

TABLEAU II

*Teneur en acide glycyrrhizique de l'extrait de réglisse et dérivés*

| Produit analysé | Acide glycyrrhizique g p. 100 |
|---|---|
| Extrait total de réglisse | 25 ± 1 |
| Extrait déglycyrrhiziné (Suc D) | 3 ± 0,2 |
| Glycyrrhizine ammoniacale | 65 ± 2 |

(*) Les substances étudiées nous ont été obligeamment fournies par MM. Kreitmann, des Ets Réglisse Zan. Nous tenons à leur exprimer notre vive reconnaissance.

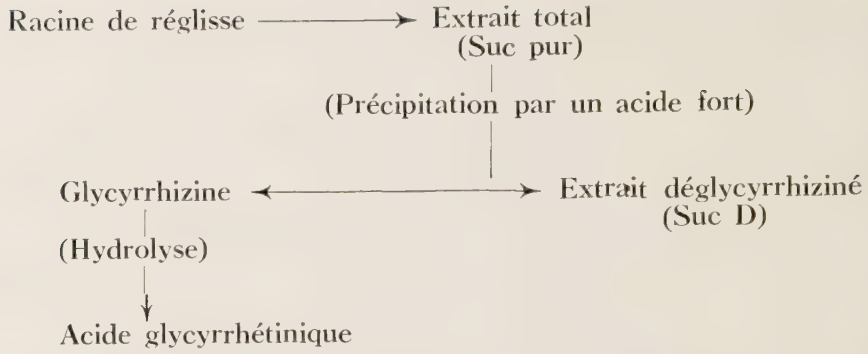



Figure N° 1. — Filiation entre diverses substances extraites de la racine de réglisse.

TABLEAU III

*Teneur en glycyrrhizine de différents produits de consommation courante contenant de la réglisse.*

| Produit | Suc de réglisse g p. 100 | Glycyrrhizine g p. 100 | Poids de l'unité |
|---|---|---|---|
| Bâtons, pastilles, plaquettes ..... | 25 à 50 | 6 à 12 | Sachet de 10 g ou boîte de 30 à 50 g |
| Confiserie (gommes bonbons) ..... | 4 | 1 | Sachet de 100 g |
| Boissons : "Coco" ..... | — | 16 | Boîte de 40 g environ à dissoudre dans l'eau |
| "Antésite" ... | — | 14 | Flacon de 100 ml à diluer dans l'eau |

## II. — ACIDE GLYCYRRHETINIQUE ET SES DERIVES

Nous utilisons l'acide β glycyrrhétinique et trois de ces dérivés : acide acétyl-glycyrrhétinique, acide nicotinyl-glycyrrhétinique, acide carboxyméthylglycyrrhétinique. Leur structure chimique est représentée sur la figure n° 2. On voit que le groupement hydroxyle situé en $C_3$ de l'acide glycyrrhétinique est bloqué.

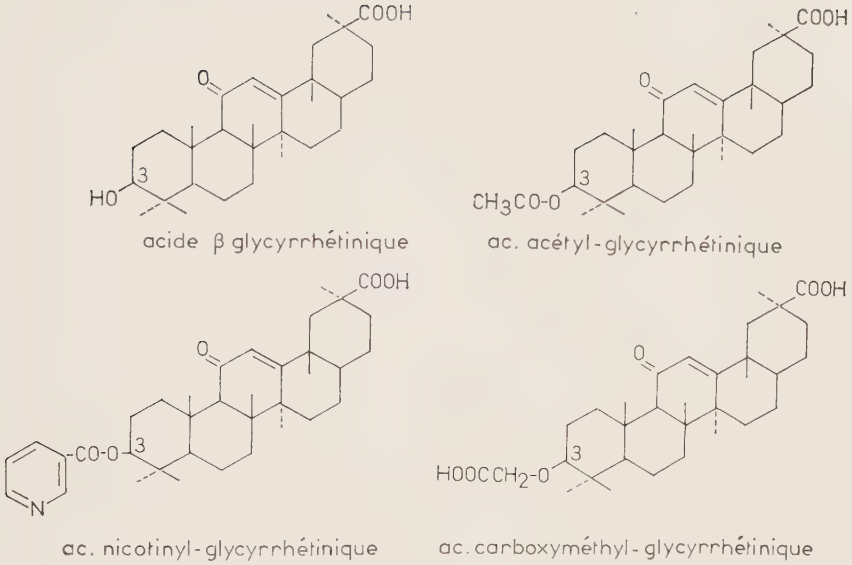



Figure 2. — Acide β glycyrrhétinique et dérivés

## A. — PREPARATION

1° *Acide acétyl-glycyrrhétinique.* — On fait bouillir pendant trois heures, 5 g d'acide glycyrrhétinique dans 30 ml d'anhydride acétique. On laisse cristalliser pendant vingt-quatre heures. On reprend les cristaux par un mélange de chloroforme-méthanol (1-3). On évapore sous vide jusqu'à apparition des premiers cristaux, puis on laisse achever la cristallisation pendant quarante-huit heures. On recueille les cristaux blancs sur büchner, les lave à l'eau et les sèche sur du chlorure de calcium.

On obtient ainsi 4 g d'acide acétyl-glycyrrhétinique pur. Ce sont des cristaux blancs, solubles dans l'alcool, le chloroforme, insoluble dans l'eau.

2° *Acide nicotinyl-glycyrrhétinique* (*). — On prépare dans un premier temps le chlorhydrate du chlorure de nicotyle. On fait réagir sur de l'acide nicotinique préalablement pulvérisé et séché, un excès de chlorure de thionyle en chauffant le mélange au bain d'huile à 100-110°C. Après une heure de réaction on distille l'excès de chlorure de thionyle, puis on purifie par sublimation, le chlorhydrate de chlorure de nicotyle formé. Ce dernier se présente sous forme de fines paillettes jaunes fondant à 150°C.

Une partie de chlorhydrate de chlorure de nicotyle, 2,5 parties d'acide β glycyrrhétinique et 12 parties de pyridine (les parties sont en poids) sont introduites dans un flacon rodé qui est solidement bouché et soumis à une agitation continuelle pendant douze heures à la température ordinaire. A la fin de l'opération,

on jette le produit formé dans l'eau glacée et on isole le précipité, le lave et l'extrait au chloroforme. On évapore la liqueur chloroformique à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par l'alcool et on laisse cristalliser.

L'acide nicotinyl-glycyrrhétinique obtenu, avec un rendement de 60 % par rapport à l'acide glycyrrhétinique mis en œuvre, se présente sous forme de microcristaux blancs solubles dans l'alcool, le chloroforme, donnant avec l'eau une suspension fine.

3° *Acide carboxyméthyl-glycyrrhétinique* (*). — Se prépare par carboxyméthylation du sel sodium de l'acide β glycyrrhétinique à l'aide de l'acide monochloracétique utilisé en quantité stoechiométrique, c'est-à-dire selon les proportions :

$$C_{30}H_{11}O_3—OH + 2\ NaOH + CH_2\ Cl\ COO\ H \longrightarrow C_{30}H_{11}O_3—O—CH_2\ COO\ Na + Cl\ Na + 2\ H_2O$$

On fait réagir à 70°C pendant quinze minutes, l'acide β glycyrrhétinique avec l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse.

On ajoute une solution aqueuse d'acide monochloracétique en agitant continuellement. Au bout d'une heure la réaction est totale. La solution aqueuse, trouble au début, devient limpide. Elle contient en dehors de l'acide carboxyméthyl-glycyrrhétinique (sous forme de sel de sodium), des impuretés constituées par le chlorure de sodium et le glycolate de sodium.

On isole alors l'acide carboxyméthyl-glycyrrhétinique en ajoutant une solution diluée d'acide chlorhydrique. On recueille le précipité, le lave à l'eau, puis on le dissout dans une solution aqueuse de soude. La solution réduite à un petit volume par concentration sous pression réduite est additionnée d'une quantité quintuple de méthanol. On recueille alors le carboxyméthyl-glycyrrhétinate de sodium sur büchner, le lave à l'alcool méthylique et le sèche sur du chlorure de calcium.

C'est une poudre blanche, soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et insoluble dans le chloroforme.

## B. — CARACTERISTIQUES

Les principales caractéristiques physico-chimiques de ces substances sont consignées dans le tableau IV. Le point de fusion est déterminé au bloc Maquenne. Le pouvoir rotatoire est relevé au polarimètre Jobin et Yvon, concentration 0,01, longueur du tube : 2 dm, solvants : chloroforme ou eau distillée.

---

(*) Ces produits font l'objet des BSM détenus par les Ets Réglisse Zan.

TABLEAU IV

*Caractéristiques de l'acide β glycyrrhétinique et de ses dérivés*

| | Acide glycyrrhétinique | Acide nicotinyl-G | Acide acétyl-G | Acide carboxyméthyl-G |
|---|---|---|---|---|
| Point de fusion | 298-300° | 240-242° | 325-330° | 218-220° |
| Pouvoir rotatoire | +160° ± 3 ($CHCl_3$) | +135° ± 5 ($CHCl_3$) | +165° ± 5 ($CHCl_3$) | +125° ± 3 ($H_2O$) |

## CHAPITRE II

# INFLUENCE EXERCEE PAR L'EXTRAIT DE REGLISSE OU SES CONSTITUANTS ADMINISTRES PAR VOIE ORALE CHEZ LE RAT

## I. — PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Pratiquées sur le rat albinos (souche Wistar), les expériences ont duré trois mois, soit le dixième de la durée de vie de l'animal.

Les rats adultes d'un poids moyen e 125 à 250 g au début de l'expérience ont été répartis en deux lots égaux de mâles et femelles. Nous avons administrés par tubage gastrique des doses suivantes :

| | | |
|---|---|---|
| Extrait total de réglisse | : | 150 et 300 mg/kg/j |
| Extrait déglycyrrhiziné | : | 150 et 300 mg/kg/j |
| Glycyrrhizine | : | 50 et 100 mg/kg/j |
| Acide glycyrrhétinique | : | 20, 40 et 50 mg/kg/j |

Chaque dose a été essayée sur un à quatre animaux.

Nous avons procédé aux déterminations suivantes : croissance pondérale ; variation de la pression artérielle enregistrée par une méthode non-sanglante (appareil RACIA) ; poids et aspect histologique des surrénales ; examen histologique du foie, de l'estomac, de l'intestin, du rein, de la rate, de l'utérus, des ovaires et des testicules.

Dans l'étude histologique des surrénales, une de celles-ci a subi après inclusion à la paraffine une double coloration par l'hémalun-éosine et le trichrome de Masson-Goldner, l'autre, après coupe à congélation, une coloration par le noir-Soudan, pour apprécier la quantité des lipides.

Les gains pondéraux, les modifications de la pression artérielle, le poids des surrénales ont été comparées à ceux de témoins de même sexe élevés de manière analogue.

## II. — RESULTATS

### A. — *Croissance pondérale*

Les résultats sont portés dans le tableau V.

TABLEAU V

*Croissance pondérale des rats ayant reçu les extraits de réglisse, la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique*

| Produits | Doses mg/kg/j | Augmentation pondérale (%) | |
|---|---|---|---|
| | | Rat mâle | Rat femelle |
| Extrait total ..... | 300 | 65 | 52 |
| Extrait déglycyrrhiziné ..... | 300 | 66 | 44 |
| Glycyrrhizine ..... | 100 | 57 | 40 |
| Acide glycyrrhétinique ..... | 50 | 69 | 43 |
| Témoins ..... | 0 | 94 | 67 |

Ces résultats montrent qu'aucun des produits administrés n'entraîne une augmentation pondérale supérieure à celle des témoins.

### B. — *Variations de la pression artérielle*

Les pressions artérielles ont été mesurées au début de l'expérience et après trois mois d'administration. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau VI.

Ces résultats montrent que l'extrait total de Réglisse et l'extrait déglycyrrhiziné ne provoquent aucune élévation de la pression artérielle ; le premier entraîne, même, chez les femelles une importante diminution de pression.

Dans le groupe des rats mâles, seuls les animaux traités par l'acide glycyrrhétinique présentent une légère élévation de la pression artérielle en fin d'expérience.

TABLEAU VI

*Influence exercée par l'extrait de réglisse et ses constituant sur la pression artérielle chez le Rat.*

| Produits | Rat mâle | | | Rat femelle | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PA (mm de Hg) | | Var. % | PA (mm de Hg) | | % Var. |
| | Début | Fin | | Début | Fin | |
| Extrait total .. | 105,5 | 104 | — 1,4 | 126 | 83 | — 34 |
| Extr. déglycyrrhiziné ..... | 114 | 104 | — 8,7 | 114 | 113 | 0 |
| Glycyrrhizine .. | 112 | 103,5 | — 7,5 | 102 | 115 | + 12 |
| Ac. glycyrrhétinique ..... | 106 | 115 | + 8,4 | 103,5 | 100 | — 3,3 |
| Témoins ..... | 119 | 109 | — 8,4 | 97,5 | 124 | + 27 |

Dans le groupe des femelles, une augmentation s'observe chez les animaux traités par la glycyrrhizine mais elle est inférieure à celle observée dans le groupe témoin.

C. — *Influence exercée sur le poids et la structure histologique des surrénales.*

1° Poids des surrénales.

Dans le tableau VII figurent les poids en mg des deux surrénales (calculés pour 100 mg de rat) et obtenus après traitement.

Ces résultats montent que seuls les rats présentent une augmentation de poids des surrénales. Cette augmentation est, en moyenne, de 20 p. 100, sauf dans le cas de la glycyrrhizine administrée à la dose de 50 mg/kg, où elle atteint 72 p. 100. Mais cette dose n'a été essayée que sur un seul animal. D'autre part, l'examen histologique comme nous le verrons plus loin, a révélé dans une des surrénales la présence de réactions inflammatoires de caractère non spécifique observées aussi dans d'autres organes du même sujet, témoin d'une infection chronique et qui peuvent être responsables de l'augmentation de poids de l'organe par création d'un état de stress modéré. D'ailleurs une dose double n'entraîne pas une augmentation supérieure à celle observée avec les autres produits.

TABLEAU VII

*Influence exercée par l'extrait de réglisse et ses constituants sur le poids des surrénales chez le Rat*

| Produits | Dose mg/kg | Rat mâle | | Rat femelle | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Poids mg | Var. % | Poids mg | Var. % |
| Témoins ..... | — | 9 | — | 19 | — |
| Extrait total .. | 150 | 11 | + 22 | 21 | + 13 |
| | 300 | 10,5 | + 16,6 | 18,6 | — 2 |
| Extr. déglycyrrhiziné ..... | 150 | 11,4 | + 26,6 | 20 | + 5,2 |
| | 300 | 10,2 | + 13,3 | 20,7 | + 9 |
| Glycyrrhizine .. | 50 | 15,5 | + 72 | 19,3 | + 1,6 |
| | 100 | 11 | + 22 | 21,7 | + 14,2 |
| Ac. glycyrrhétinique ..... | 20 | 11 | + 22 | 20,3 | + 6,8 |
| | 40 | 9,6 | + 6,6 | 18,1 | — 4,7 |
| | 50 | 10,5 | + 16,6 | 20 | + 5,2 |

L'acide glycyrrhétinique n'entraîne pas, dans les deux sexes, d'augmentation supérieure à celle notée avec les autres substances.

2° Structure histologique des surrénales.

a) *Chez les rats mâles.* — L'administration d'extrait total et d'extrait déglycyrrhiziné, aux doses de 150 et 300 mg/kg, ne modifie pas l'aspect histologique ; on n'observe pas de surcharge lipidique.

La glycyrrhizine, à la dose de 50 mg/kg ne modifie pas l'aspect des surrénales. A la dose de 100 mg/kg, quatre surrénales sur cinq sont normales. Une présente de graves lésions avec : vacuolisation irrégulière et parfois confluente des spongiocytes, dégénérescence cellulaire avec pycnose nucléaire, destruction de l'organisation trabéculaire de la réticulée, diminution de la teneur en lipides, dégénérescence de la médullo-surrénale (fig. 3).

L'acide glycyrrhétinique, aux doses de 20 et 40 mg/kg ne modifie pas l'aspect des glandes ; mais à la dose de 50 mg toutes les surrénales présentent des foyers de spongiocytes à cytoplasme d'aspect trouble et grenu (fig. 4) ; deux sur quatre montrent en outre, une pycnose des noyaux et une importante congestion vasculaire (fig. 5).

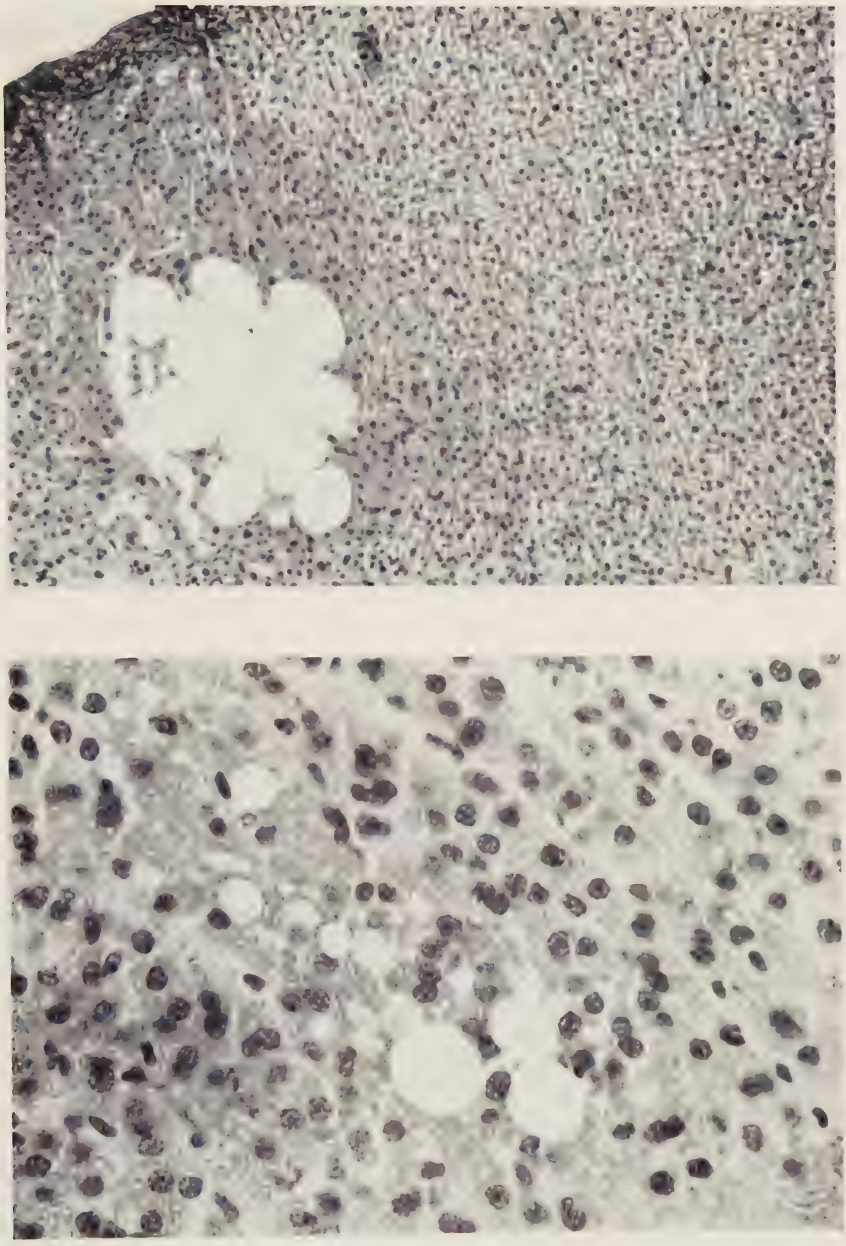


Fig. 3. — *Images histologiques des surrénales de Rat ayant reçu de la glycyrrhizine* (100 *mg/kg/jour*). *Foyers de dégénérescence cellulaire dans la glomérulée et la fasciculée. Spongiocytes à cytoplasme d'aspect trouble et apparition de grosses vacuoles provenant vraisemblablement de la confluence d'enclaves lipidiques.*

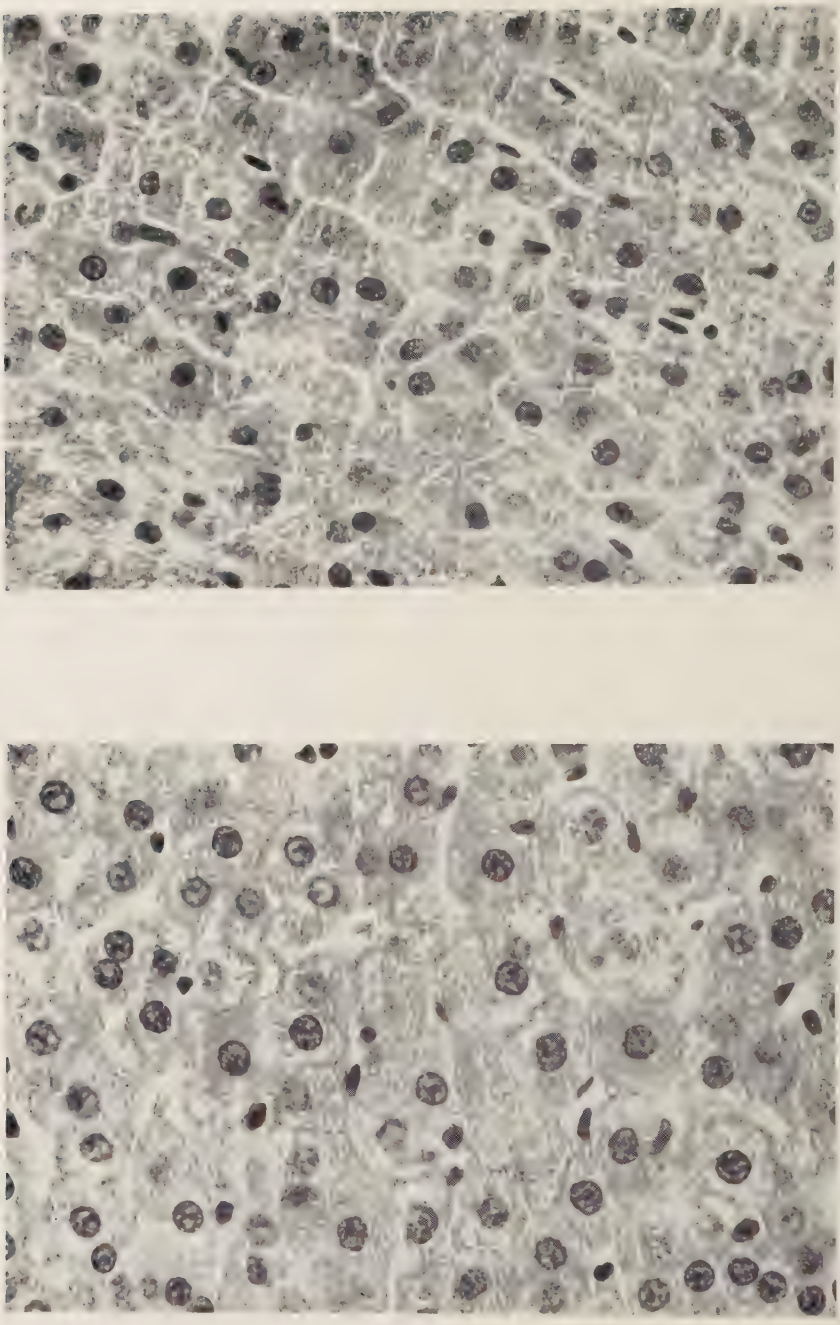


Fig. 4. — *Images histologiques des surrénales de Rat ayant reçu* 50 *mg/kg/jour d'acide glycyrrhétinique. Le cytoplasme de la plupart des spongiocytes présente un aspect trouble et grenu, au lieu de l'aspect vacuolaire normal.*

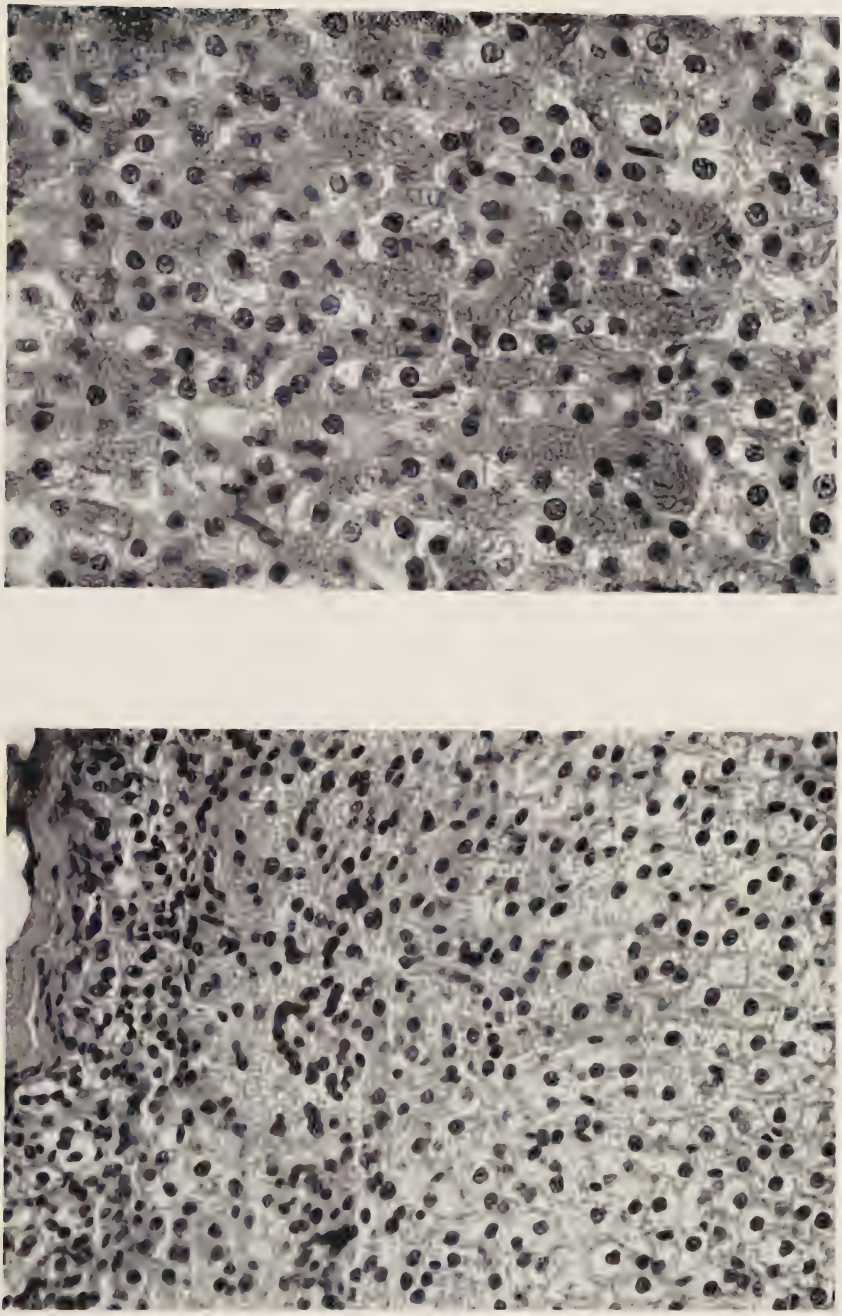


Fig. 5. — *Images histologiques des surrénales de Rat ayant reçu* 50 *mg/kg/jour d'acide glycyrrhétinique. Certains spongiocytes présentent un cytoplasme grenu, avec pycnose nucléaire. On observe, d'autre part, une intense congestion vasculaire.*

b) *Chez les rats femelles.* — L'administration de l'extrait total et l'extrait déglycyrrhiziné aux doses de 150 et 300 mg/kg ne provoque aucune anomalie de la structure histologique des surrénales.

Il en est de même pour la glycyrrhizine à la dose de 50 mg/kg. Après administration de 100 mg/kg de cette dernière substance, deux surrénales seulement sur cinq sont normales. En effet, deux surrénales présentent un foyer de dégénérescence des spongiocytes, avec cytoplasme d'aspect trouble, pycnose nucléaire et appauvrissement en lipides ; une surrénale présente quelques foyers de cellules hypertrophiques à charge lipidique réduite.

Après administration de 20 à 40 mg/kg d'acide glycyrrhétinique, les surrénales présentent des foyers de dégénérescence des spongiocytes avec cytoplasme d'aspect trouble, grosses vacuoles, noyaux picnotiques, diminution de la charge lipidique. Après administration de 50 mg/kg de ce produit, deux surrénales présentent des foyers de dégénérescence des spongiocytes avec cytoplasme d'aspect trouble, grosses vacuoles, noyaux picnotiques, diminution de la charge lipidique. Après administration de 50 mg/kg de ce produit, deux surrénales sur quatre sont normales. Deux autres présentent quelques spongiocytes d'aspect trouble. On ne note pas d'altération de la médullo-surrénale dans tous les cas.

3° *Action histotoxique éventuelle au niveau des principaux organes.* — L'extrait total et l'extrait déglycyrrhiziné (150 et 300 mg/kg), la glycyrrhizine (50 et 100 mg/kg), l'acide glycyrrhétinique (20 et 40 mg/kg) n'entraînent aucune lésion histotoxique au niveau du foie, de l'estomac, de l'intestin, du rein, de la rate, de l'utérus, des ovaires et des testicules. Nous avons observé quelques foyers inflammatoires chez quelques rats, au niveau du foie (rat ayant reçu 20 mg/kg d'acide glycyrrhétinique), au niveau de la rate et du foie et de la rate et du rein (glycyrrhizine 50 et 100 mg/kg). Une seule rate (acide glycyrrhétinique 40 mg/kg) présentait un foyer inflammatoire au niveau du rein.

Ces lésions inflammatoires sont dues vraisemblablement à des infections intercurrentes. Il n'est pas possible de les relier aux images de dégénérescence surrénalienne observée ; car si elles coïncident dans deux cas, dans les deux autres, les surrénales étaient normales.

## III. — DISCUSSION

Les gains pondéraux des animaux traités sont tous inférieurs à ceux des témoins. Deux mécanismes peuvent expliquer cette diminution : une action anorexigène, mais il n'y a pas eu de différences dans la consommation alimentaire des divers groupes ; une action catabolisante due à la libération d'une quantité accrue

de glucocorticoïdes par le cortex surrénal. Ce mécanisme paraît peu probable car Finney, Somers et Wilkinson (25) après d'autres auteurs, n'ont pu attribuer des activités glucocorticoïdes à l'acide glycyrrhétinique. D'autre part, il serait difficile d'expliquer de ce point de vue, pourquoi les plus faibles augmentations pondérales sont obtenues avec la glycyrrhizine et non l'acide glycyrrhétinique lui-même, administré à dose plus forte.

Les extraits de réglisse, la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique n'ont donc pas provoqué de phénomène de rétention aqueuse, et comme celle-ci paraît responsable des accidents hypertensifs constatés chez l'homme, il n'est pas étonnant de constater en fin d'expérience, aucune hypertension avec les extraits et une très légère élévation tensionnelle avec la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique.

En ce qui concerne la structure histologique, les seules modifications des organes observées intéressent les surrénales des animaux traités par la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique. Les extraits sont dépourvus d'effet nocif.

Comme le montre le tableau VII, chez tous les animaux traités (sauf deux), le poids des surrénales est plus élevé que chez les témoins. C'est une différence notable avec l'action de la désoxycorticostérone qui, au contraire, provoque une réduction du poids de ces glandes.

Une diminution notable du matériel soudanophile et des changements simultanés de la morphologie des cellules ont été constatés chez les animaux ayant reçu la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique. Ceci suggère une altération des fonctions.

Notons qu'aucune manifestation d'insuffisance surrénale n'a été décelable chez les animaux qui présentaient ces altérations.

Enfin, le fait que les animaux traités par la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique ne subissaient pas tous de modifications surrénaliennes amène à penser qu'il existe chez l'animal, comme chez l'homme, un facteur de sensibilité individuelle.

## CHAPITRE III

# ACTION DE L'EXTRAIT DE REGLISSE OU DE SES CONSTITUANTS SUR LA DIURESE SUR LES ELECTROLYTES URINAIRES ET SANGUINS CHEZ LE LAPIN

## I. — MATERIEL D'ETUDE ET TECHNIQUES

Les lapins "Fauve de Bourgogne" d'un poids moyen de 2,200 kg sont placés dans des cages à diurèse permettant de collecter leurs urines. Ils sont soumis à une période de stabilisation de deux semaines environ, au bout de laquelle leur taux de chlorures, de sodium et de potassium urinaires ne présente plus de variations notables.

Les urines sont recueillies dans des flacons contenant quelques ml de toluène. On mesure le volume tous les deux jours ; on dose les chlorures, le sodium et le potassium deux fois par semaine.

Les prélèvements sanguins sont effectués toutes les semaines, par la veine marginale de l'oreille (on empêche la coagulation rapide du sang en rinçant la seringue et l'aiguille avec une solution d'héparine). Le sang prélevé est immédiatement centrifugé pendant 5 minutes à 4.000 t./min. On sépare rapidement le plasma et on y dose les chlorures, le sodium et le potassium.

Les techniques analytiques employées sont :
— chlorures urinaires : technique de Charpentier et Vohlard
— chlorures sanguin : technique de Schales et Schales
— sodium et potassium : photométrie de flamme.

On administre le produit étudié par voie orale, soit par sonde œsophagienne, soit en mélangeant intimement la substance, réduite en poudre, avec l'aliment donné en quantité juste nécessaire pour la ration quotidienne (cette quantité est déterminée par tâtonnement pendant la période de stabilisation). Ce dernier mode d'administration permet de conserver intacts les animaux jusqu'à la fin de l'expérience qui a duré 16 à 20 semaines.

## II. — RESULTATS EXPERIMENTAUX

A) *Première expérience.* — Dans cette expérience, les animaux répartis en groupes de deux, reçoivent tous les jours, sauf le dimanche, par sonde œsophagienne :

| | |
|---|---|
| Extrait total de réglisse : | 600 mg/kg |
| Acide glycyrrhétinique : | 600 mg/kg |

L'expérience a duré 14 semaines. Les doses choisies sont assez fortes. Elles représentent approximativement l'équivalent de 14 g de glycyrrhizine ammoniacale par jour pour un homme de 70 kg. Nous avons essayé par cette expérience de mettre en évidence une action minéralotrope de l'extrait de réglisse ou de l'acide glycyrrhétinique afin d'obtenir un terme de comparaison entre l'activité de la substance mère et celle de la substance issue d'elle par hémisynthèse.

1) *Etat général des animaux :* A l'issue de l'expérience, les animaux ne présentent aucun trouble. L'état général est excellent. Nous avons noté deux poussées diarrhéiques de très courtes durées (2 et 3 jours) et sans incident notable.

Leur augmentation de poids se situe dans les limites physiologiques normales.

2) *Ionogrammes urinaires et sanguins :* Nous rapportons dans les tableaux VIII et IX, les taux d'électrolytes urinaires et sanguins de deux paires de lapins traités respectivement par l'extrait de réglisse et par l'acide glycyrrhétinique. Les figures 6 et 7 permettent de suivre les variations de ces électrolytes au cours du traitement.

## TABLEAU VIII

Effets de l'extrait total de réglisse administré par voie orale (sonde œsophagienne) sur la diurèse, sur les électrolytes urinaires et sanguins chez le lapin.

| Jours de traitement | Urines | | | | Plasma sanguin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Volume ml/24 h | $Cl^-$ | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $Na^+$ | $K^+$ |
| 1 | 185 | 12,4 | 19,0 | 34 | 124 | 150 | 3,90 |
| 4 | 100 | 12,5 | 20,1 | 35 | | | |
| 7 | 150 | 11,4 | 19,8 | 35 | 124 | 150 | 3,92 |
| 8 | Administration de l'extrait de réglisse ⁻600 mg/kg/j | | | | | | |
| 11 | 130 | 11,6 | 19,5 | 34 | | | |
| 15 | 125 | 13,2 | 20,0 | 39 | 124 | 148 | 3,90 |
| 18 | 135 | 12,0 | 19,5 | 38 | | | |
| 22 | 145 | 12,6 | 19,5 | 34 | 125 | 148 | 3,95 |
| 25 | 145 | 12,6 | 19,5 | 35 | | | |
| 28 | 150 | 11,5 | 20,6 | 36 | 125 | 152 | 3,90 |
| 32 | 140 | 13,5 | 21,6 | 30 | | | |
| 35 | 115 | 12,6 | 22,6 | 39 | 125 | 146 | 3,90 |
| 38 | 135 | 12,7 | 23,1 | 32 | | | |
| 42 | 130 | 13,9 | 20,1 | 36 | 125 | 146 | 3,90 |
| 45 | 140 | 12,3 | 22,3 | 36 | | | |
| 48 | 150 | 11,9 | 23,6 | 35 | 126 | 148 | 3,92 |
| 52 | 170 | 14,2 | 24,5 | 32 | | | |
| 56 | 165 | 15,3 | 20,3 | 39 | 124 | 146 | 3,90 |
| 60 | 145 | 16,9 | 18,8 | 31 | | | |
| 63 | 130 | 17,0 | 22,6 | 30 | 126 | 146 | 3,90 |
| 66 | 150 | 13,1 | 23,5 | 38 | | | |
| 70 | 200 | 14,9 | 26,2 | 38 | 125 | 148 | 3,90 |
| 73 | 160 | 12,5 | 21,9 | 41 | | | |
| 77 | 165 | 13,9 | 22,6 | 40 | 125 | 146 | 3,90 |
| 81 | 150 | 14,6 | 23,2 | 37 | | | |
| 85 | 145 | 14,5 | 24,5 | 36 | 125 | 145 | 3,92 |
| 89 | 200 | 12,8 | 24,6 | 41 | | | |
| 91 | 150 | 14,2 | 22,0 | 38 | 124 | 147 | 3,95 |

Les électrolytes urinaires sont exprimés en milliéquivalent-grammes par 24 heures. Les électrolytes du plasma sanguin sont exprimés en mEq/litre.

## TABLEAU IX

Effets de l'acide glycyrrhétinique administré par voie orale (sonde œsophagienne) sur la diurèse, sur les électrolytes urinaires et sanguins chez le lapin.

| Jours de traitement | Urines | | | | Plasma sanguin | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Volume ml/ 24 h. | $Cl^-$ | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $Na^+$ | $K^+$ |
| — | — | — | — | — | — | — | — |
| 1 | 100 | 13,2 | 21,5 | 37 | 125 | 155 | 3,92 |
| 4 | 100 | 12,7 | 21,0 | 38 | | | |
| 7 | 130 | 13,5 | 21,2 | 36 | 126 | 155 | 3,95 |
| 8 | Administration de l'acide glycyrrhétinique 100 mg/kg/j. | | | | | | |
| 11 | 100 | 13,2 | 21,6 | 37 | | | |
| 15 | 105 | 13,2 | 21,8 | 38 | 125 | 162 | 3,95 |
| 18 | 100 | 12,0 | 21,5 | 37 | | | |
| 22 | 110 | 12,2 | 17,8 | 39 | 136 | 168 | 3,90 |
| 25 | 145 | 11,8 | 17,5 | 41 | | | |
| 28 | 140 | 11,6 | 18,0 | 40 | 130 | 170 | 3,85 |
| 32 | 100 | 12,7 | 17,8 | 39 | | | |
| 35 | 120 | 13,6 | 17,8 | 40 | 136 | 168 | 3,80 |
| 38 | 95 | 13,4 | 17,6 | 41 | | | |
| 42 | 100 | 11,6 | 17,5 | 38 | 137 | 170 | 3,82 |
| 45 | 85 | 13,6 | 18,1 | 37 | | | |
| 48 | 115 | 12,2 | 21,0 | 36 | 127 | 158 | 3,90 |
| 52 | 105 | 12,5 | 20,5 | 37 | | | |
| 56 | 110 | 10,0 | 20,5 | 37 | 130 | 158 | 3,95 |
| 60 | 110 | 11,8 | 19,0 | 41 | | | |
| 63 | 100 | 10,2 | 18,0 | 40 | 133 | 162 | 3,80 |
| 66 | 115 | 11,2 | 17,5 | 40 | | | |
| 70 | 125 | 12,0 | 18,4 | 39 | 136 | 165 | 3,78 |
| 23 | 115 | 11,6 | 17,5 | 40 | | | |
| 77 | 105 | 12,3 | 17,0 | 41 | 135 | 163 | 3,75 |
| 81 | 95 | 10,7 | 16,5 | 39 | | | |
| 85 | 95 | 10,6 | 16,6 | 40 | 135 | 165 | 3,80 |
| 89 | 120 | 12,5 | 20,5 | 41 | | | |
| 91 | 100 | 11,2 | 20,8 | 39 | 130 | 158 | 3,75 |

Les électrolytes urinaires sont exprimés en milliéquivalent-grammes par 24 heures. Les électrolytes sanguins sont exprimés en mEq/litre.

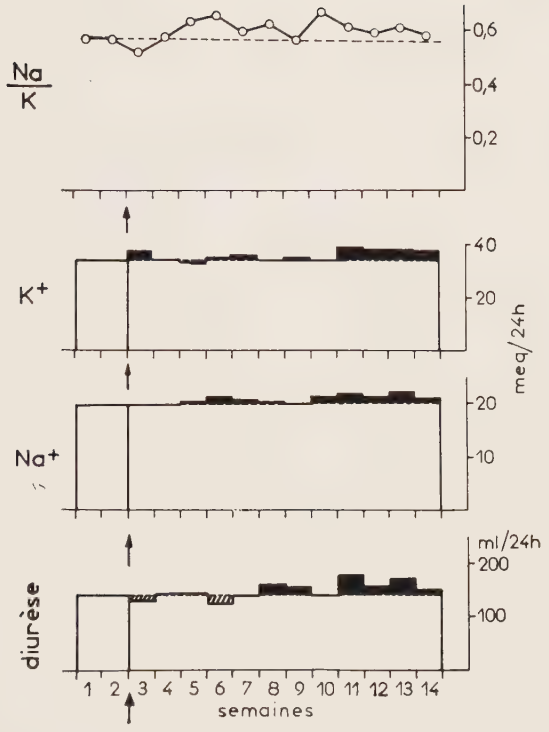



Fig. 6. — *Modifications des électrolytes urinaires chez le Lapin ayant reçu par sonde œsophagienne pendant 83 jours, 600 mg/kg/jour d'extrait total de réglisse. La flèche indique le début du traitement. Sur l'histogramme, sont portées les moyennes calculées sur une semaine et sur une paire d'animaux. La partie noircie indique l'augmentation des électrolytes, la partie hachurée indique leur diminution par rapport au taux initial.*

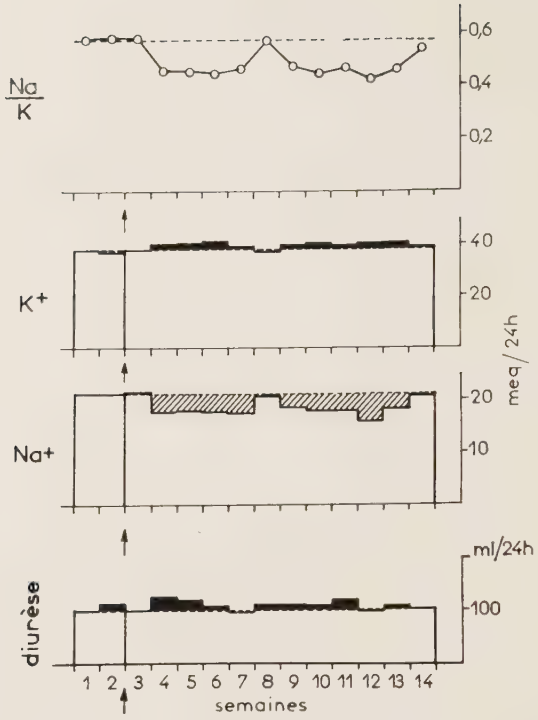



Fig. 7. — *Modifications des électrolytes urinaires chez le Lapin ayant reçu par sonde œsophagienne pendant 83 jours, 100 mg/kg/jour d'acide glycyrrhétinique.*
(Même légende que figure 6).

*Interprétation des résultats.* — L'examen de ces résultats montre que l'extrait total de réglisse même à très fortes doses et administré pendant une longue période, n'a aucun effet sur l'ionogramme sanguin du lapin. On note une légère augmentation de la diurèse accompagnée d'une élévation de l'excrétion des chlorures, de sodium et de potassium. Cette légère action diurétique ne se manifeste que pendant la deuxième période de l'expérience (figure 6).

On remarque chez les animaux traités par l'acide glycyrrhétinique, une faible rétention de chlorures et de sodium et une diminution du rapport Na/K (figure 7). La teneur en potassium ne varie pas dans les urines tandis qu'elle subit une légère baisse dans le plasma sanguin.

B) *Deuxième expérience.* — Dans la deuxième expérience — qui a duré vingt semaines — les produits sont intimement mélangés aux aliments. Nous avons diminué de moitié les doses journalières,

nous rapprochant ainsi des conditions qui déclenchent les incidents rapportés par les cliniciens. Ces doses représenteraient celles ingérées quotidiennement par l'homme très friand de réglisse :

| | |
|---|---|
| Extrait total de réglisse ..... | 300 mg/kg |
| Extrait déglycyrrhiziné ..... | 300 mg/kg |
| Glycyrrhizine commerciale ..... | 100 mg/kg |
| Acide glycyrrhétinique ..... | 50 mg/kg |

1) *Etat général.* — Les animaux présentent un état général excellent à l'issue de l'expérience. Aucun incident n'est à déplorer durant toute la durée de traitement. L'augmentation de poids est identique chez tous les animaux et se situe dans les limites physiologiques normales.

2) *Ionogrammes urinaires et sanguins.* — Nous rapportons dans les tableaux X à XIII les moyennes calculées sur une semaine des électrolytes urinaires et de la diurèse ainsi que les ionogrammes sanguins déterminés chaque semaine. Les schémas des figures 8 à 11 permettent de suivre les variations des électrolytes urinaires tandis que les figures 12 et 13 représentent le pourcentage des gains ou des pertes des électrolytes sanguins par rapport aux taux initiaux, sous l'influence de divers produits extraits de la réglisse.

Chez les animaux traités par l'extrait de réglisse, par l'extrait déglycyrrhiziné, par la glycyrrhizine, les variations des électrolytes sanguins se font dans les limites physiologiques.

Les animaux qui ont reçu l'acide glycyrrhétinique présentent une hyperchlorémie, une hypernatrémie et une hypokaliémie. Ces manifestations, bien que visibles, ne sont pas très importantes puisque la rétention chlorurée et la rétention sodique atteint 10 % au maximum tandis que la déplétion potassique ne dépasse pas 6 % par rapport aux chiffres initiaux.

Ces résultats montrent que l'extrait total de réglisse n'entraîne aucune variation importante des taux sanguins de potassium, sodium et chlorures. Il exerce une nette action diurétique qui s'accompagne d'une excrétion accrue de sodium, sans que celle du potassium soit influencée ; ceci entraîne une augmentation du rapport Na/K.

L'extrait déglycyrrhiziné n'entraîne aucune variation significative de l'ionogramme sanguin. Ici encore, on observe une action diurétique qui se manifeste dès la deuxième semaine de traitement et se montre plus importante que celle provoquée par l'extrait total.

La glycyrrhizine ne modifie pratiquement pas l'ionogramme sanguin jusqu'à la huitième semaine de traitement. De celle-ci jusqu'à la douzième, nous observons une légère hyponatrémie (qui n'atteint pas 10 %) et une tendance à l'hyperkaliémie (maximum observé 5 %). Cette double modification disparaît les deux dernières semaines. Une action diurétique est notable dès le début de l'administration, elle disparaît la huitième semaine, remplacée alors, parfois, par une action antidiurétique légère.

L'acide glycyrrhétinique engendre dès la deuxième semaine de traitement, une hypernatrémie, dont le maximum atteint 10,5 % la treizième semaine. L'hyperchlorémie également notée est sensiblement parallèle à l'hypernatrémie. On enregistre une hypokaliémie atteignant au maximum 5 %. Jusqu'à la onzième semaine, l'élimination urinaire est peu modifiée, mais à partir de cette date une nette action anti-diurétique s'observe jusqu'à la fin de l'expérience. L'excrétion du sodium est toujours diminuée, alors que celle du potassium est augmentée, ce qui entraîne un abaissement du rapport Na/K.

## TABLEAU X

*a*) Action de l'extrait total de réglisse administré par voie digestive (300 mg/kg j) sur la diurèse et sur les électrolytes urinaires chez le lapin.

| Semaines de traitement | Volume (ml/24 h.) | Chlorures | Sodium | Potassium | Na / K |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (mEq/24 heures) | | | |
| Avant trait. | 152 | 14,3 | 19,2 | 39,0 | 0,49 |
| 1 | 167 | 15,8 | 19,6 | 39,5 | 0,49 |
| 2 | 155 | 12,8 | 18,8 | 40,1 | 0,47 |
| 3 | 162 | 16,3 | 21,9 | 39,0 | 0,56 |
| 4 | 177 | 14,0 | 21,5 | 38,2 | 0,57 |
| 5 | 195 | 14,6 | 20,5 | 40,2 | 0,51 |
| 6 | 181 | 15,1 | 20,7 | 35,6 | 0,60 |
| 7 | 225 | 19,9 | 22,9 | 35,5 | 0,64 |
| 8 | 252 | 25,8 | 24,4 | 46,4 | 0,52 |
| 9 | 210 | 20,1 | 22,3 | 33,6 | 0,64 |
| 10 | 230 | 24,9 | 22,2 | 45,5 | 0,49 |
| 11 | 212 | 21,2 | 21,9 | 38,0 | 0,57 |
| 12 | 217 | 22,7 | 23,2 | 39,5 | 0,58 |
| 13 | 235 | 22,8 | 21,5 | 37,5 | 0,57 |
| 14 | 185 | 24,0 | 22,3 | 42,0 | 0,53 |

*b*) Action de l'extrait total de réglisse sur l'ionogramme sanguin chez le lapin.

| Semaines de traitement | $Cl^-$ mEq/l | Variations % | $Na^+$ mEq/l | Variations % | $K^+$ mEq/l | Variations % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Av. trait. | 111 | | 146 | | 3,90 | |
| 1 | 109 | — 2,0 | 148 | + 1,4 | 3,85 | — 1,3 |
| 2 | 108 | — 2,8 | 149 | + 2,0 | 3,95 | + 1,3 |
| 3 | 109 | — 2,0 | 147 | + 0,7 | 3,97 | + 1,8 |
| 4 | 111 | 0 | 150 | + 2,7 | 3,90 | 0 |
| 5 | 111 | 0 | 147 | + 0,7 | 4,00 | + 2,5 |
| 6 | 111 | 0 | 152 | + 4,1 | 3,80 | — 2,5 |
| 7 | 112 | + 0,8 | 149 | + 2,0 | 3,97 | + 2,0 |
| 8 | 108 | — 1,8 | 149 | + 2,0 | 3,97 | + 2,0 |
| 9 | 111 | 0 | 148 | + 1,4 | 3,92 | + 0,6 |
| 10 | 111 | 0 | 147 | + 0,7 | 3,92 | + 0,6 |
| 11 | 111 | 0 | 147 | + 0,7 | 3,92 | + 0,6 |
| 12 | 110 | — 0,8 | 150 | + 2,7 | 3,90 | 0 |
| 13 | 110 | — 0,8 | 150 | + 2,7 | 3,87 | — 0,7 |
| 14 | 110 | — 0,8 | 148 | + 1,4 | 3,88 | — 0,6 |

## TABLEAU XI

*a*) Action de l'extrait déglycyrrhiziné administré par voie digestive (300 mg/kg/j) sur la diurèse et sur les électrolytes urinaires chez le lapin.

| Semaines de traitement | Volume (ml/24 h.) | Chlorures | Sodium | Potassium | Na / K |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (mEq/24 heures) | | | |
| Avant trait. | 110 | 14,2 | 17,3 | 39,3 | 0,44 |
| 1 | 128 | 19,4 | 21,4 | 39,0 | 0,55 |
| 2 | 148 | 16,2 | 22,4 | 40,5 | 0,55 |
| 3 | 171 | 17,1 | 21,3 | 33,0 | 0,64 |
| 4 | 215 | 16,0 | 21,2 | 36,5 | 0,59 |
| 5 | 165 | 18,4 | 20,4 | 37,0 | 0,55 |
| 6 | 173 | 21,7 | 22,1 | 36,1 | 0,60 |
| 7 | 202 | 16,7 | 21,6 | 38,1 | 0,57 |
| 8 | 228 | 20,1 | 23,4 | 39,5 | 0,59 |
| 9 | 149 | 19,8 | 20,2 | 38,5 | 0,52 |
| 10 | 201 | 20,8 | 21,2 | 35,0 | 0,60 |
| 11 | 155 | 21,9 | 24,0 | 36,0 | 0,65 |
| 12 | 232 | 21,2 | 24,0 | 37,2 | 0,64 |
| 13 | 168 | 20,0 | 25,4 | 37,5 | 0,66 |
| 14 | 165 | 21,2 | 24,9 | 40,5 | 0,62 |

*b*) Action de l'extrait déglycyrrhiziné sur l'ionogramme sanguin chez le lapin.

| Semaines de traitement | $Cl^-$ mEq/l | Variations % | $Na^+$ mEq/l | Variations % | $K^+$ mEq/l | Variations % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Av. trait. | 111 | | 149 | | 4,55 | |
| 1 | 107 | — 3,6 | 145 | + 2,7 | 4,50 | — 1,1 |
| 2 | 110 | — 1,0 | 145 | + 2,7 | 4,52 | — 0,6 |
| 3 | 110 | — 1,0 | 147 | — 1,4 | 4,59 | + 0,9 |
| 4 | 113 | + 1,9 | 143 | — 4,1 | 4,55 | 0 |
| 5 | 109 | — 1,4 | 147 | + 0,6 | 4,57 | — 3,6 |
| 6 | 107 | — 2,7 | 153 | + 2,7 | 4,60 | + 1,1 |
| 7 | 114 | + 2,7 | 154 | + 3,3 | 4,55 | 0 |
| 8 | 112 | + 0,9 | 153 | + 2,7 | 4,60 | + 1,1 |
| 9 | 107 | — 3,6 | 150 | + 0,6 | 4,62 | + 1,5 |
| 10 | 110 | — 0,8 | 143 | — 4,0 | 4,52 | — 0,6 |
| 11 | 113 | + 1,9 | 148 | — 0,6 | 4,57 | + 0,6 |
| 12 | 105 | — 5,4 | 148 | — 0,6 | 4,60 | + 0,9 |
| 13 | 110 | — 0,9 | 151 | + 1,3 | 4,52 | — 0,6 |
| 14 | 112 | + 1,9 | 149 | 0 | 4,57 | + 0,6 |

## TABLEAU XII

*a*) Action de la glycyrrhizine commerciale administrée par voie digestive (100 mg/kg/j) sur la diurèse et sur les électrolytes urinaires chez le lapin.

| Semaines de traitement | Volume (ml/24 h.) | Chlorures | Sodium | Potassium | Na / K |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | (mEq/24 heures) | | |
| Avant trait. | 124 | 15,1 | 23,1 | 41,3 | 0,56 |
| 1 | 168 | 16,0 | 23,9 | 40,5 | 0,59 |
| 2 | 166 | 17,1 | 22,6 | 40,6 | 0,56 |
| 3 | 173 | 14,2 | 25,5 | 39,0 | 0,65 |
| 4 | 176 | 17,7 | 26,2 | 41,2 | 0,64 |
| 5 | 156 | 15,9 | 25,6 | 40,1 | 0,64 |
| 6 | 121 | 15,5 | 23,9 | 37,3 | 0,64 |
| 7 | 181 | 18,0 | 25,9 | 41,5 | 0,62 |
| 8 | 150 | 17,0 | 24,6 | 40,0 | 0,61 |
| 9 | 113 | 18,2 | 21,4 | 41,0 | 0,52 |
| 10 | 123 | 20,9 | 22,5 | 42,5 | 0,53 |
| 11 | 108 | 17,2 | 20,9 | 42,5 | 0,50 |
| 12 | 136 | 16,1 | 27,2 | 40,1 | 0,66 |
| 13 | 105 | 17,3 | 27,4 | 40,0 | 0,58 |
| 14 | 135 | 19,2 | 27,6 | 42,0 | 0,65 |

*b*) Action de la glycyrrhizine commerciale sur l'ionogramme sanguin chez le lapin.

| Semaines de traitement | $Cl^-$ mEq/l | Variations % | $Na^+$ mEq/l | Variations % | $K^+$ mEq/l | Variations % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Av. trait. | 111 | | 147 | | 4,80 | |
| 1 | 112 | + 0,9 | 142 | — 3,4 | 5,10 | + 3,1 |
| 2 | 105 | — 6,4 | 139 | — 4,0 | 4,90 | + 2,0 |
| 3 | 106 | — 4,5 | 144 | — 2,0 | 4,90 | + 2,0 |
| 4 | 110 | — 0,9 | 148 | + 0,6 | 4,75 | — 0,1 |
| 5 | 107 | — 3,6 | 144 | — 2,0 | 4,80 | 0 |
| 6 | 117 | + 3,6 | 146 | — 0,6 | 5,00 | + 4,2 |
| 7 | 103 | — 6,8 | 137 | — 6,0 | 4,80 | 0 |
| 8 | 104 | — 6,6 | 142 | — 3,4 | 4,95 | + 3,3 |
| 9 | 108 | — 2,7 | 136 | — 6,1 | 5,00 | + 4,2 |
| 10 | 109 | — 1,8 | 135 | — 6,2 | 5,02 | + 4,8 |
| 11 | 104 | — 6,6 | 137 | — 6,0 | 4,97 | + 3,7 |
| 12 | 109 | — 1,8 | 135 | — 6,2 | 4,92 | + 2,6 |
| 13 | 113 | + 1,8 | 143 | — 2,7 | 4,82 | + 0,2 |
| 14 | 107 | — 5,4 | 140 | — 4,7 | 4,90 | + 2,0 |

## TABLEAU XIII

*a*) Action de l'acide glycyrrhétinique administré par voie digestive (50 mg/kg/j) sur la diurèse et sur les électrolytes urinaires chez le lapin.

| Semaines de traitement | Volume (ml/24 h.) | Chlorures | Sodium | Potassium | Na / K |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (mEq/24 heures) | | | |
| Avant trait. | 130 | 15,8 | 21,9 | 38,6 | 0,57 |
| 1 | 127 | 15,4 | 22,9 | 40,1 | 0,57 |
| 2 | 106 | 12,6 | 19,6 | 41,0 | 0,47 |
| 3 | 127 | 15,3 | 21,9 | 44,2 | 0,48 |
| 4 | 140 | 14,5 | 19,9 | 39,7 | 0,50 |
| 5 | 121 | 14,9 | 20,2 | 41,0 | 0,49 |
| 6 | 124 | 12,2 | 16,3 | 38,5 | 0,42 |
| 7 | 102 | 13,5 | 19,6 | 39,5 | 0,50 |
| 8 | 127 | 15,3 | 20,5 | 40,5 | 0,50 |
| 9 | 121 | 14,9 | 20,9 | 43,1 | 0,48 |
| 10 | 145 | 12,5 | 18,9 | 43,5 | 0,44 |
| 11 | 100 | 13,6 | 19,3 | 44,5 | 0,43 |
| 12 | 101 | 12,5 | 19,0 | 39,0 | 0,48 |
| 13 | 97 | 12,9 | 16,0 | 41,0 | 0,39 |
| 14 | 89 | 11,9 | 16,2 | 43,1 | 0,36 |

*b*) Action de l'acide glycyrrhétinique sur l'ionogramme sanguin chez le lapin.

| Semaines de traitement | $Cl^-$ mEq/l | Variations % | $Na^+$ mEq/l | Variations % | $K^+$ mEq/l | Variations % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Av. trait. | 117 | | 152 | | 4,65 | |
| 1 | 119 | + 1,7 | 152 | 0 | 4,72 | + 1,5 |
| 2 | 122 | + 3,4 | 161 | + 5,9 | 4,60 | — 1,3 |
| 3 | 125 | + 6,3 | 163 | + 7,9 | 4,55 | — 2,1 |
| 4 | 125 | + 6,3 | 165 | + 8,5 | 4,50 | — 3,2 |
| 5 | 120 | + 2,5 | 163 | + 7,9 | 4,47 | — 3,9 |
| 6 | 122 | + 4,3 | 162 | + 6,6 | 4,40 | — 5,4 |
| 7 | 124 | + 6,0 | 161 | + 5,9 | 4,45 | — 4,3 |
| 8 | 123 | + 5,1 | 159 | + 4,6 | 4,42 | — 4,9 |
| 9 | 124 | + 6,0 | 160 | + 5,2 | 4,55 | — 2,1 |
| 10 | 127 | + 8,5 | 163 | + 7,9 | 4,45 | — 4,3 |
| 11 | 129 | + 10,5 | 165 | + 8,5 | 4,50 | — 3,2 |
| 12 | 127 | + 8,5 | 161 | + 5,9 | 4,40 | — 5,4 |
| 13 | 128 | + 9,4 | 169 | + 10,5 | 4,40 | — 5,4 |
| 14 | 128 | + 9,4 | 160 | + 5,2 | 4,45 | — 4,3 |

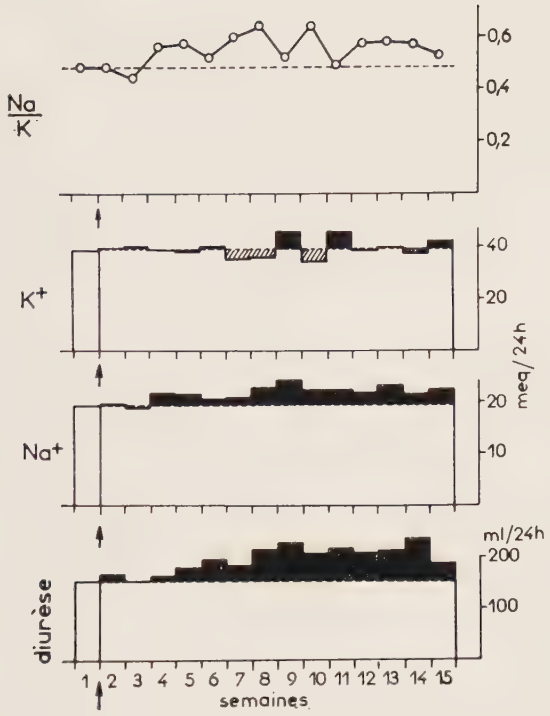



Fig. 8

*Action de l'extrait total de réglisse sur les électrolytes urinaires et sur la diurèse chez le lapin. La partie noire indique les gains; la partie hachurée les pertes par rapport aux taux initiaux. On note une très nette action diurétique qui est visible à partir de la 4e semaine de traitement.*

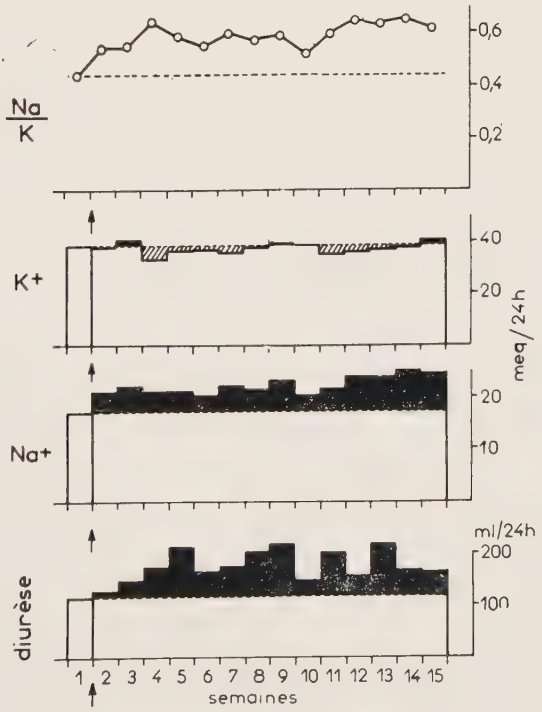



Fig. 9

*Animaux traités par l'extrait déglycyrrhizziné. L'action diurétique est ici encore plus nette et s'accompagne d'une élimination plus importante de sodium. Dans les deux cas, le rapport Na/K est toujours plus élevé que le rapport initial. L'élimination du potassium ne varie pas d'une manière sensible.*

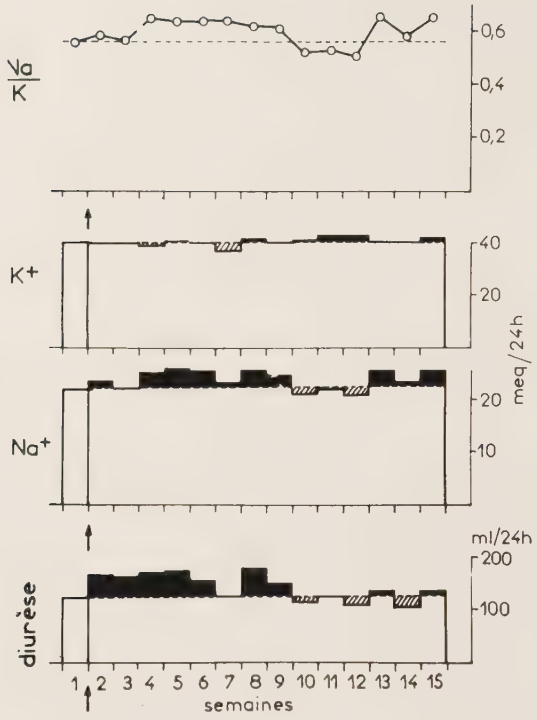



Fig. 10

*Action de la glycyrrhizine commerciale sur les électrolytes urinaires et sur la diurèse chez le lapin. La partie noircie indique les gains ; la partie hachurée les pertes par rapport aux taux initiaux. L'action diurétique s'installe très rapidement, devient nulle ou s'inverse durant la deuxième période de traitement. On ne note pas de variation notable de l'excrétion du potassium.*

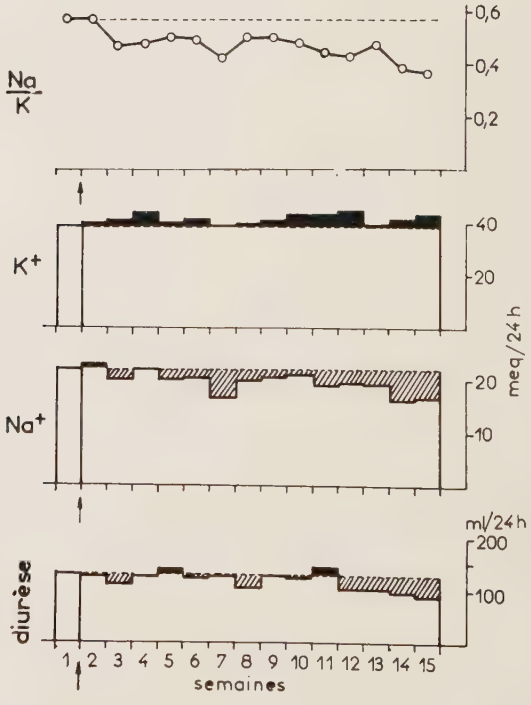
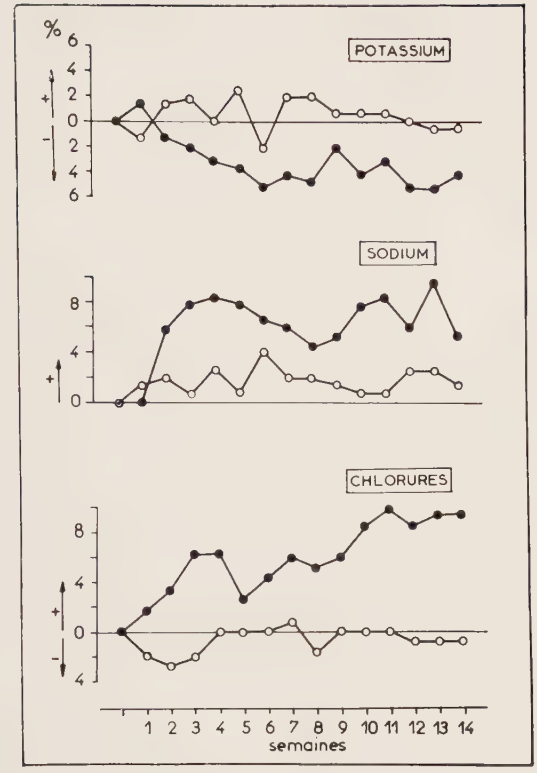



Fig. 11

*Animaux traités par l'acide glycyrrhétinique. L'action anti-diurétique est visible vers la fin de l'expérience. On note une nette rétention sodique et une légère fuite potassique. Le rapport Na/K est est inférieur à la valeur initiale.*



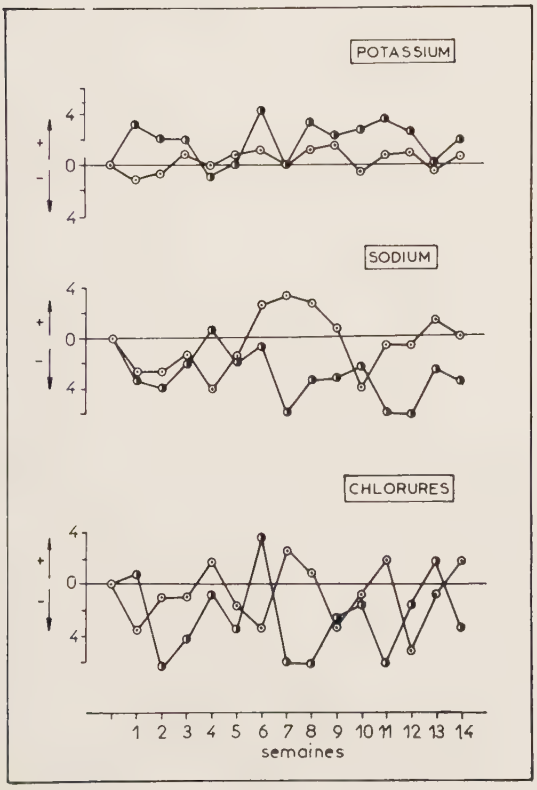




Fig. 12 et 13

*Variations des électrolytes sanguins chez les lapins traités par :*

*Extrait total de réglisse : point blanc.*

*Acide glycyrrhétinique : point noir.*

*Extrait déglycyrrhizziné : point central.*

*Extrait de glycyrrhizine commerciale : noir et blanc.*

## CHAPITRE IV

## INFLUENCE EXERCEE PAR L'EXTRAIT DE REGLISSE OU SES CONSTITUANTS SUR LE SYSTEME NERVEUX ET L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE LAPIN

En fin de la précédente expérience chez le Lapin nous avons procédé à l'enregistrement de la pression carotidienne, au moyen d'un manomètre de Ludwig, enregistrement de l'électrocardiogramme en $D_{II}$ et de l'électrocortigramme au moyen des vis implantées dans l'os au niveau des aires frontales, pariétales et occipitales et allant jusqu'à la dure mère avec un appareil d'E.E.G. Alvar après immobilisation par injection de Flaxédil, sous respiration artificielle.

Les chiffres de pression artérielle des animaux traités, l'aspect de leurs électrocardio- et corticogrammes ont été comparés à ceux de centaines d'animaux expérimentés antérieurement dans des conditions analogues.

### RESULTATS

1) *Sur le système nerveux.* — Pendant toute la durée des essais effectués avec les deux groupes d'animaux, aucune modification du comportement, ni des réflexes n'a été remarquée. Aucun phénomène paralytique n'a été décelable.

Les électrocorticogrammes des animaux du deuxième groupe sont tous de type synchronisé sauf un (acide glycyrrhétinique 50 mg/kg), mais rien ne permet de les distinguer de tracés analogues enregistrés chez des animaux n'ayant reçu aucune médication. Ils présentent tous après stimulation douloureuse (pincement de l'oreille) une phase d'activation de morphologie et de durée normales.

2) *Système cardiovasculaire.* — Les pressions artérielles enregistrées sont comprises entre 75 et 100 mm de mercure. Aucun des sujets ne présentent donc d'hypertension, même parmi ceux

ayant reçu l'acide glycyrrhétinique et ayant montré une tendance à l'hypernatrémie et une diminution de la diurèse.

Les fréquences cardiaques sont comprises entre 260 et 320 par minute, c'est-à-dire dans les limites physiologiques du Lapin soumis à de telles conditions expérimentales.

Seul un animal ayant reçu 300 mg/kg d'extrait déglycyrrhiziné présente un rythme nodal (fréquence 140/min., rythme irrégulier) ; mais il n'est pas rare d'observer l'éventualité de tels rythmes chez le Lapin âgé en dehors de toute médication.

Tous les électrocardiogrammes présentent un aspect normal, à l'exception de celui d'un animal ayant reçu 50 mg/kg d'acide glycyrrhétinique, qui présente de discrètes modifications pouvant être attribuées à l'hypokaliémie observée, en même temps, chez cet animal. On remarque, en effet, un sous-dénivellement de ST et une onde T négative en dérivation $D_{II}$.

En conclusion, seul l'acide glycyrrhétinique a entraîné chez un seul Lapin un retentissement sur l'électrocardiogramme. Les autres produits ne semblent pas avoir d'effet sur le système nerveux et l'appareil cardiovasculaire.

## CHAPITRE V

# EFFET DU BLOCAGE DU GROUPEMENT HYDROXYLE DE L'ACIDE GLYCYRRHETINIQUE SUR SON ACTION MINERALOTROPE

Les résultats du chapitre troisième indiquent que seul l'acide β glycyrrhétinique est minéraloactif chez le Lapin, tandis que la glycyrrhizine et les extraits de réglisse sont complètement sans action. Compte tenu des observations de Wenzel et Koff (60) selon lesquelles, l'acétate de l'acide glycyrrhétinique ne provoque pas, chez le Rat surrénalectomisé, de changement significatif de l'excrétion de Na et K et de la remarque de Benigni sur la relation entre l'activité bactériostatique et la structure chimique de l'acide glycyrrhétinique, nous avons cherché à savoir si le blocage du groupement hydroxyle situé en $C_3$ (cet hydroxyle est bloqué par la partie "glucidique" dans l'acide glycyrrhizique) conserve l'activité minéralotrope de cette substance.

Nous utilisons à cet effet, l'acide acétyl-glycyrrhétinique, l'acide nicotinyl-glycyrrhétinique et l'acide carboxyméthyl-glycyrrhétinique.

1) *Protocole expérimental.* — Les Lapins sont divisés en groupes de deux et placés individuellement dans des cages à métabolisme permettant de recueillir les urines. L'expérience comprend trois périodes : une période de contrôle d'une semaine, une période de traitement de six jours et une période d'une semaine après arrêt de la drogue. Pendant la période de traitement les animaux reçoivent tous les jours par voie intrapéritonéale :

— Groupe I : 50 mg/kg/j d'acide β-glycyrrhétinique.
— Groupe II : 55 mg/kg/j d'acide acétyl-glycyrrhétinique.
— Groupe III : 60 mg/kg/j d'acide nicotinylglycyrrhétinique.
— Groupe IV : 55 mg/kg/j d'acide carboxyméthylglycyrrhétinique.

La précédente expérience a montré que la dose de 50 mg/kg/j est plus efficace que 100 mg/kg/j d'acide glycyrrhétinique. Les doses des autres substances sont calculées en fonction de leur poids moléculaire.

La voie intrapéritonéale pour cette expérience de courte durée est choisie afin d'obtenir une action rapide.

La diurèse, les électrolytes urinaires sont déterminés deux fois par semaine. Les prélèvements sanguins sont effectués à la fin de chaque période en vue de la mesure des électrolytes.

2) *Résultats.* — Nous représentons sur la figure 14 les variations des électrolytes urinaires et de la diurèse pendant les trois périodes de l'expérience. Sur cette figure est également portée l'évolution du rapport Na/K, dont les chiffres sont consignés dans le tableau XIV.

Dans le tableau XV, nous rapportons les variations des électrolytes sanguins.

## TABLEAU XIV

Evolution du rapport Na/K urinaire sous l'influence de l'acide glycyrrhétinique et de ses dérivés administrés par voie IP chez le Lapin.

| Période de traitement | Ac. glycyrrhétinique | Ac. acétyl G | Ac. nicotinyl G | Ac. carboxyméthyl-G |
|---|---|---|---|---|
| — | — | — | – | — |
| première période | 0,67<br>0,63 | 0,64<br>0,62 | 0,81<br>0,84 | 0,62<br>0,67 |
| deuxième période | **0,41**<br>**0,30** | 0,64<br>0,64 | 0,76<br>0,79 | 0,72<br>0,65 |
| troisième période | **0,40**<br>0,58 | 0,67<br>0,65 | 0,82<br>0,75 | 0,68<br>0,70 |

(Les chiffres montrant une variation significative sont soulignés).

## TABLEAU XV

Variations des électrolytes sanguins sous l'influence de l'acide glycyrrhétinique ou de ses dérivés administrés par voie IP chez le Lapin. (Valeurs en mEq/litre).

| Substance étudiée | Chlorures | | | Sodium | | | Potassium | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Av | Trt | Ap | Av | Trt | Ap | Av | Trt | Ap |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Ac. glycyrrhétinique | 125 | 137 | 127 | 155 | 170 | 158 | 3,95 | 3,78 | 3,92 |
| Ac. acéytyl-G | 115 | 114 | 116 | 150 | 150 | 152 | 3,90 | 3,92 | 3,90 |
| Ac. nicotinyl-G | 124 | 125 | 125 | 148 | 149 | 151 | 3,93 | 3,92 | 3,95 |
| Ac. carboxyméthyl-G | 116 | 116 | 118 | 152 | 150 | 150 | 4,00 | 4,02 | 4,00 |

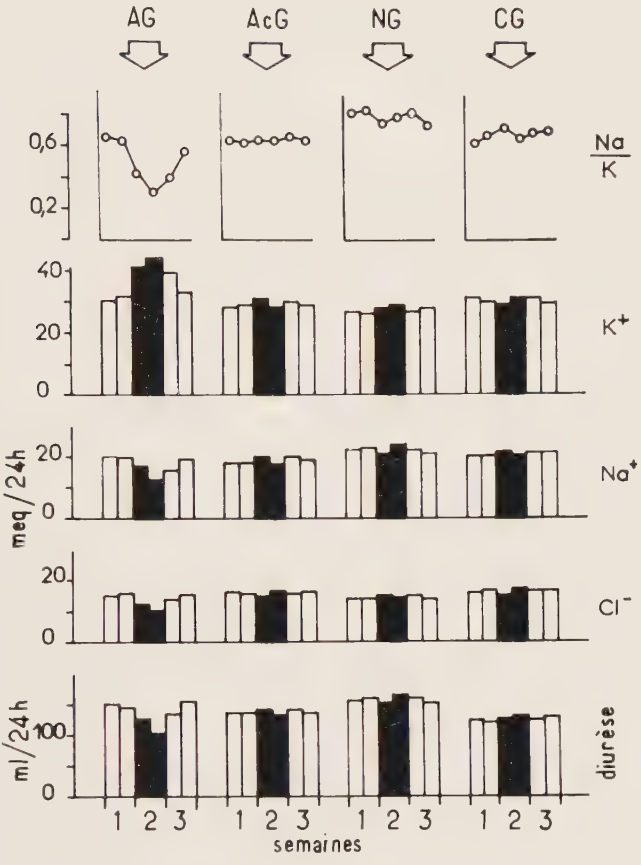



Fig. 14. — *Variations de la diurèse, des électrolytes urinaires sous l'influence de :*
*l'acide β-glycyrrhétinique (AG)*
*l'acide acétyl-glycyrrhétinique (AcG)*
*l'acide nicotinyl-glycyrrhétinique (NG)*
*l'acide carboxyméthyl-glycyrrhétinique (CG)*
*administrés par voie intrapéritonéale chez le Lapin.*

3) *Discussion.* — Notons, après administration de l'acide β glycyrrhétinique, une rétention d'eau, de chlorure de sodium et une fuite potassique. Le rapport Na/K est diminué d'une manière très nette pendant la période de traitement et n'a amorcé le redressement qu'après une semaine de suppression de la drogue. Cet effet minéraloactif n'est pas observé avec les autres substances chez lesquelles le groupement hydroxyle situé en C3 est bloqué.

Cette rétention hydrosaline retentit sur l'ionogramme sanguin. En effet, le tableau XV montre une hyperchlorémie et une hypernatrémie très significatives et une légère hypokaliémie chez les animaux traités par l'acide glycyrrhétinique. On n'observe pas de variation chez les autres animaux.

Contrairement à ce qui se passait dans les expériences de longue durée avec administration **per os,** il y a ici une action immédiatement visible sur la rétention des électrolytes. Notons enfin que cette action minéralotrope est réversible.

Il semble donc que l'effet minéraloactif est lié à la présence du groupement hydroxyle.

# EXAMEN D'ENSEMBLE DES RESULTATS ET CONCLUSIONS

Au terme de nos recherches, les résultats acquis ont été les suivants :

*Action sur la pression artérielle.* — Chez le Rat, aucune hypertension en fin d'expérience n'a été constatée avec les extraits de réglisse, bien au contraire, on observe une chute tensionnelle, assez importante chez les animaux traités par l'extrait total, modérée chez ceux traités par l'extrait déglycyrrhiziné.

Avec la glycyrrhizine, une légère hypertension a été observée seulement chez la femelle tandis qu'avec l'acide glycyrrhétinique, l'élévation tensionnelle, qui n'atteint pas 10 %, est survenue chez le mâle.

Chez le Lapin, en fin d'expérience, aucun trouble de la pression artérielle n'a été remarqué.

*Action sur la structure histologique des principaux organes.* — Les différents produits étudiés n'entraînent aucune lésion au niveau du foie, de l'estomac, de l'intestin, du rein, de la rate, de l'utérus, des ovaires et des testicules ; mais il n'en est pas de même des surrénales.

A ce niveau, seuls la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique exercent un effet nocif. Les extraits de réglisse, total ou déglycyrrhiziné, paraissent doués d'inocuité.

Les femelles semblent plus sensibles que les mâles, puisque sur douze surrénales examinées chez les animaux ayant reçu la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique, cinq étaient normales chez les Rats, contre sept chez les Rates. D'autre part, celles-ci sont sensibles aux plus faibles doses d'acide glycyrrhétinique.

Ces lésions sont de gravité variable selon les sujets et finalement un seul rat, ayant reçu 100 mg/kg/jour de glycyrrhizine, pré-

sentait de graves lésions avec pycnose nucléaire, désorganisation de la structure de la réticulée et même, atteinte de la médullo-surrénale. Dans les autres cas, les lésions sont beaucoup plus discrètes et parfois circonscrites à des foyers limités. Il est difficile de dire si le changement d'aspect du cytoplasme des spongiocytes, qui perd sa structure vacuolaire et prend un aspect trouble et grenu, correspond à des images de dégénérescence ou de modifications structurales en relation avec un fonctionnement accru ; ce qui confirmerait la diminution, simultanément constatée, de la charge lipidique. En effet, la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique ne paraissent pas exercer d'effet corticoïde en l'absence du tissu surrénal. Il n'a pas été possible de remplacer les hormones cortico-surrénales par des préparations de réglisse chez les addisoniens et si Card parvient à équilibrer un de ces malades par l'acide glycyrrhétinique, il n'arrive pas à prolonger par ce produit la survie des animaux surrénalectomisés. Nous avons rapporté dans notre introduction les expériences montrant que l'acide glycyrrhétinique n'exerce pas isolément d'effet glucocorticoïde. Une action stimulante de ce produit pourrait se traduire par un remaniement des lipides surrénaux (qui sont classiquement utilisés pour la synthèse des hormones) entraînant peut-être une modification de leur répartition à l'intérieur du cytoplasme.

Dans un cas, nous avons aussi observé une hypertrophie cellulaire. Dans trois, la charge lipidique était diminuée. Cependant, les images de pycnose nucléaire plaident plutôt en faveur d'une dégénérescence cellulaire. Toutefois, aucune manifestation d'insuffisance surrénale n'a été décelable chez les animaux qui présentaient ces altérations.

Le fait que les animaux traités par la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique ne présentaient pas tous des modifications histologiques surrénaliennes amène à penser qu'il existe chez l'animal, comme chez l'Homme (selon Minvielle), un facteur de sensibilité individuelle à ces substances.

*Action sur la diurèse et sur les électrolytes.* — L'extrait total et l'extrait déglycyrrhizinė exercent chez le Lapin un effet diurétique, net et prolongé, alors que celui de la glycyrrhizine est transitoire et que l'acide glycyrrhétinique possède, au contraire, une action anti-diurétique.

L'action diurétique de l'extrait total (qui a été constatée, mais non mesurée, chez le Rat) permettrait d'expliquer l'importante diminution de la pression artérielle que présentaient les Rats femelles l'ayant reçu de manière prolongée. Elle expliquerait aussi la polyurie observée chez l'Homme au cours de consommations prolongées et abusives.

Le seul produit ayant entraîné des perturbations de l'équilibre électrolytique sanguin et urinaire, semblables, bien que plus dis-

crètes, à celles observées chez l'Homme, est l'acide glycyrrhétinique, qui a provoqué hypernatrémie et hypokaliémie. Mais ces modifications ont été trop peu marquées pour avoir un retentissement cardiovasculaire. Par ailleurs, il semble que le blocage de son groupement hydroxyle par estérification ou par carboxyméthylation conduit à la suppression de cet effet minéraloactif.

Aussi bien chez le Rat que chez le Lapin, nous n'avons pas décelé de rétention aqueuse ; les gains pondéraux des rats traités sont toujours inférieurs à ceux des témoins tandis qu'ils se situent dans les limites physiologiques normales chez le Lapin.

# CONCLUSIONS

Chez le Rat et chez le Lapin, nous n'avons pas décelé de troubles notables de la pression artérielle et du système nerveux, entraînés par l'administration prolongée de l'extrait de réglisse ou de ses constituants, à des doses relativement élevées.

Les seules perturbations histologiques surrénaliennes et ioniques ont été observées, séparément ou conjointement, avec la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique.

Chez l'animal comme chez l'Homme, un facteur de prédisposition individuelle semble intervenir et il n'est pas toujours aisé de transporter à l'Homme les résultats expérimentaux. Cependant, compte tenu des observations cliniques, on devrait prescrire avec discernement (au moins dans certains milieux), l'incorporation de la glycyrrhizine dans les boissons dites hygiéniques. On limitera, en outre, l'usage thérapeutique de l'acide glycyrrhétinique comme agent anti-inflammatoire à des préparations destinées à l'usage externe.

L'extrait de réglisse total et l'extrait déglycyrrhiziné ne semblent pas entraîner de perturbations ioniques, avec leurs conséquences cardiovasculaires et nerveuses, même quand ils sont administrés à très fortes doses, de manière prolongée.

Au lieu de provoquer une rétention de sodium, les extraits de réglisse favorisent son élimination par suite d'une action diurétique marquée. La consommation, même en quantités importantes, de confiseries ou boissons contenant ces extraits, ou leur utilisation en gastroentérologie, paraît dénuée de nocivité.

Ces extraits n'ont, dans nos expériences, entraîné aucune lésion histotoxique au niveau des principaux organes, y compris les surrénales.

LU et APPROUVE,
Le Président du Jury :
J.-C. DUMAZERT

VU et APPROUVE,
Pour le Doyen, l'Assesseur :
Ch. GREBUS

VU et PERMIS D'IMPRIMER.
AIX, le 19 janvier 1967
Le Recteur : C. FRANCK

# BIBLIOGRAPHIE


1. ADAMSON (A.C.), TILLMANN (W.G.). — *Brit. Med. Journ.* (1955), *2,* 1501.
1b. d'ARCY (P.F.), KELLET (D.N.). — *Brit. Med. Journ.* (1957), *1,* 647.
2. ARON (E.), GROUSSIN (P.), CHAUVET (B.). — *Rev. Med. Tours* (1964), *5,* 213-219.
3. ATHERDEN (L.M.). — *Biochem. J.* (1958), *69,* 75-78.
4. BARBE (A.). — *Thèse Doc. Méd. Montpellier,* 1963.
5. BAYLISS (R.I.S.). — *Brit. Med. Journ.* (1955), *1,* 495-501.
6. BENIGNI (R.), FRANCO (E.). — *Pharm. Weekblad.* (1958), *3,* 114-118.
7. BORST (J.G.G.). — *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* (1948), *92,* N° 4, 3565-3580.
8. BORST (J.G.G.), ten HOLT (S.P.), de VRIES (L.A.), MOLHUYSEN (J.A.). — *Lancet* (1953), *264,* 657-663.
9. CANONICA (L.), RUSSO (G.), BONATI (A.). — *Gazz. Chim. Ital.* (1966), *96,* N° 6, 772-85, 833-42 et 843-51.
10. CALVERT (R.J.). — *Lancet* (1954), *266,* 805-807.
11. CAPRETTI (G.), PIRAGNOLI (E.), TELO (W.). — *Riv. Ant. Patol. Oncol.* (1955), *10,* 227.
12. CAPRETTI (G.), MAGNANI (B.). — *Giorn. Clin. Med.* (1953), *34,* 649-672.
13. CARD, MITCHELL, STRONG, TAYLOR, TOMPSETT, WILSON. — *Lancet* (1953), *264,* 663-667.
14. CARLAT (LE), MARGRAF (H.W.), WEATHERS (H.H.), WEICHSELBAUM (T.E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* (1959), *102,* 245.
15. CHAKRAVORTI (S). — *Brit. Med. Journ.* (1957), *1,* 161.
16. COSTELLO (C.H.), LYNN (E.V.). — *J. Amer. Pharm. Assoc. Sc. Ed.;* (1950), *39, 177-180.*
17. COLIN-JONES (E.), SOMERS (G.F.). — *The Medical Press* (1957), *238,* 206-211.
18. DELBARRE (F.). — *Concours Médical* N° 43.
19. DUDLEY HARD (F.), LEONARD (J.C.). — *Lancet* (1954), 266, 804-805.
20. DUHAMEL (J.). — *Semaine des Hôpitaux* (1960), *36,* N° 51, 2771-2775.
21. DUMAZERT (C.), VOVAN (L.). — *Bull. Soc. Pharm. Marseille* (1963), *12,* N° 45, 67-75.
22. ECKERT (C.), WEICHSELBAUM (T.E.), MARGRAT (H.W.). — *Surgical Forum VI.* 401, Saunders Philadelphia, 1956.
23. ELMAJIAN, HOPE, PINCUS. — *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* (1956), *16,* 338.

24. FINNEY (RSH), SOMERS (G.F.). — *J. Pharm. Pharmacol.* (1958), *10,* N° 2, 613-620.
25. FINNEY (R.S.H.), SOMERS (GF), WILKINSON (J.H.). — *J. Pharm. Pharmacol.* (1958), *10,* N° 2, 687-695.
26. GIRERD (R.J.), RASSAER (C.L.) ; Di PASQUALE (G.), KROC (R.L.). — *Amer. Journ. Physiol.* (1960), *198,* 718-720.
27. GIROIRE, CHARBONEL et VERCELLETTO. — *Revue Neurologique* (1961), *104,* N° 6, 539-542.
28. GROEN (J.), PELSER (H.), WILLEBRANDS (A.G.), KAMINGA (C. E.). — *J. Pharm. Pharmacol.* (1951), *3,* 832.
29. HASSAN (V.E.), PALUMBO (J.F.), ELMAJIAN (F.). — *J. Amer. Pharm. Assoc. Sc. Ed.* (1954), *43,* 551-554.
30. HOUSEMAN (P.A.). — *J. Assoc. Off. Agric. Chem.* (1922), *6,* 191-196.
31. HUC (G.). — *Thèse Doc. Méd. Montpellier,* 1965.
32. IIJIMA (M.). — *Nippon Shonica Gakukai Zaschi* (1959), *63,* 1355-65 ; *Chem. Abst.* (1961), *55,* 2937.
33. KRAUS (S.D.). — *J. Exp. Méd.* (1957), *106,* 415.
34. KRAUS (S.D.). — *J. Pharm. Pharmacol.* (1960), *12,* N° 5, 300-06.
35. KUMAGAI (A.), YANO (S.), OTOMO (H.). — *Endocrinologia Jap.* (1957), *4,* N° 1, 17-27.
36. LAFON, MARTIN et MINVIELLE. — *Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue française,* Lille, juin 1960.
37. LINKO (E.), VASAMA (R.). — *Annales Medicinoe experimentalis et Biologioe Fennioe* (158), *36,* 97-107.
38. LITVINENKO (VI) et KOVALEV (I.P.). — *Dokl. Akad. Nauk.* SSSR (1966), *169* (2), 347-50.
39. LOGEMAN (W.), LAURIA (F.), TOSELINI (G.). — *Chem. Ber.* (1957), *90,* 601.
40. LOGEMAN (W.), LAURIA (F.), CUDKOWICZ (G.), FRANCESCHINI (J.). — *Nature (GB)* (1960), *4737,* 607-608.
41. LOUIS (L.H.), CONN (J.W.). — *J. Lab. Clin. Méd.* (1954), *43,* 894.
42. LYTHGOE (R), TRIPETT (S.). — *J. Chem. Soc.* (1950), 1983-1990.
43. MERCIER (F.), MERCIER (J.), ETZENSPERGER (P.), VOVAN (L.). — *International Symposium of non-stéroïdal anti-inflammatory drugs,* Milan, 1964, 252-258. Ed. S. GARATTINI, Milan.
44. MEIER, SCHULER, DESAULLES. — *Experientia* (1950), *6,* 649.
45. MINVIELLE, CRISTOL, BADACH. — *Presse Médicale* (1963), *71,* 2021.
46. MOLHUYSEN (J.A.), GERBRENDY (J.), de VRIES (J.A.), de JONG (J.C.), LENSTRA (J.B.), TURNER (K.P.), BORST (J.G.G.). — *The Lancet,* (1950), *2,* 381-386.
47. MURESAN (V.), SIMIONOVICI (M.), BOTEZ (A.), SANTA TAUTU. — *Farmacia* (Bucarest), (1957), *5,* 333-340.
48. NISHUYAMA - Igakyu (1955), *25,* 366-380.
49. PELSER (H.E.), WILLEBRANDS (A.F.), GROEN (J.). — *Nederl. Tijdschr. Geneesk* (1953), *97,* 1900.
50. PELSER (H.E.), WILLEBRANDS (A.F.), FRENKEL (M.), VAN DER HEIDE (R.M.), GROEN (J.). — *Métabolism. Clin. Exper.* (1953), *2,* N° 4, 322-334.
51. PHILLIPS (AP), SOMERS (G.F.). — *Veterinary Record* (1958), *10,* 799-808.
52. PURI (R.), SESHADRI (T.R.). — *Soc. of. Sc. and Ind. Rest.* (1954), 13A.
53. REVERS (F.E.). — *Nederlendsch Tijdschr. Geneesh.* (1946), *90,* N° 1, 135-137.
54. REVERS (F.E.). — *Nederl. Tijdschr. Geneesh.* (1948), *92,* N° 3, 2968-2973.

55. RUIZ GIJON (J.), RODRIGUEZ MURCIA (C.). — *An. Real. Acad. Farm. Madrid* (1960), *26*, N° 1, 5-32.
56. SHINODA (J.), UEEDA (S.). — *Ber. Deut. Chem. Ges.* (1934), 67B, 434-440.
57. SOMERS (GF). — *Brit. Med. Journ.* (1957), *1*, 463.
58. TAKAZA (S.). — *Chem. Abstr.* (1961), *55*, 2917 ; Sogo-Igakyu (1957), 14, 949.
59. VELLUZ (L.). — *C.R. Soc. Biol.* (1932), *111*, 354-355.
60. VENZEL (D.G.), KOFF (G.Y.). — *J. Amer. Pharm. Assoc. Sc. Ed.* (1956), *45*, 372-373.
61. VINCENT (D.). — *Thérapie* (1951), *6*, 448-455.
62. VOVAN (L.). — *Thèse Doc. Pharm. Marseille*, 1961. Imp. Louis-Jean à Gap.

# TABLE DES MATIERES


Pages

*INTRODUCTION* ..... 15

I. — De la Racine de réglisse à l'acide glycyrrhétinique ..... 15

II. — Action de la glycyrrhizine et de l'acide glycyrrhétinique sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes ..... 21
A. — Chez les animaux intacts ..... 21
B. — Chez les animaux surrénalectomisés ..... 23

III. — Modifications histologiques du cortex surrénal sous l'influence des extraits de réglisse et de ses constituants ... 23

IV. — Action sur la pression artérielle ..... 24

V. — Toxicité ..... 27

VI. — Interférences avec le métabolisme des stéroïdes ..... 28

VII. — Action anti-inflammatoire de l'acide glycyrrhétinique Etude expérimentale ..... 30

VIII. — Action bactériostatique de l'acide glycyrrhétinique ..... 33

IX. — Action anti-tumorale ..... 33

X. — Propriétés antitoxiques ..... 33

XI. — Absorption et élimination ..... 33

*OBJET DU TRAVAIL* ..... 37

*RECHERCHES PERSONNELLES* ..... 39

*Chapitre I.* — Nature et composition des substances étudiées 39
I. — Extrait de réglise et dérivés ..... 39
II. — Acide glycyrrhétinique et dérivés ..... 40

*Chapitre II.* — Influence exercée par l'extrait de réglisse ou ses constituants administrés par voie orale chez le Rat 45
I. — Protocole expérimental ..... 45
II. — Résultats :
A. — Croissance pondérale ..... 46
B. — Variations de la pression artérielle ..... 46

Pages

C. — Influence exercée sur le poids et la structure histologique des surrénales ..... 47

D. — Action histotoxique éventuelle au niveau des principaux organes ..... 52

III. — Discussion ..... 52

*Chapitre III.* — Action de l'extrait de réglisse ou de ses constituants sur la diurèse, sur les électrolytes urinaires et sanguins chez le Lapin ..... 55

I. — Matériel d'étude et techniques ..... 55

II. — Résultats :

A. — Première expérience ..... 56

B. — Deuxième expérience ..... 60

*Chapitre IV.* — Influence exercée par l'extrait de réglisse ou de ses constituants sur le système nerveux et l'appareil cardiovasculaire chez le Lapin ..... 71

1. — Sur le système nerveux ..... 71

2. — Sur le système cardiovasculaire ..... 71

*Chapitre V.* — Effet du blocage du groupement hydroxyle de l'acide glycyrrhétinique sur son action minéralotrope 73

I. — Protocole expérimental ..... 73

II. — Résultats ..... 74

III. — Discussion ..... 76

*EXAMEN D'ENSEMBLE DES RESULTATS ET CONCLUSIONS* .. 77

*BIBLIOGRAPHIE* ..... 83

*TABLE DES MATIERES* ..... 87